

Richtlijn Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

V. Chalos, AIOS neurologie; J. Drenthen, neuroloog/klinisch neurofysioloog; E. Brusse en P.A. van Doorn, neurologen. Mei 2022.

Deze richtlijn is gebaseerd op de nieuwe EAN/PNS Guideline 2021 [1] en op Richtlijn Diagnostiek CIDP door K. Kuitwaard, E. Brusse, J. Drenthen, P.A. van Doorn. Juni 2020 (ongewijzigd verlengd tot 2017) & Richtlijn CIDP behandeling door K. Kuitwaard, P.A. van Doorn, juni 2011 (ongewijzigd verlengd tot 2017)

Wijzigingen huidige richtlijn t.o.v. richtlijn 2011/2012 (2017):

- Richtlijnen “Diagnostiek CIDP” en “Behandeling CIDP” zijn samengevoegd en één richtlijn.
- De mate van zekerheid waarmee de diagnose CIDP kan worden gesteld wordt nu onderscheiden in CIDP (was CIDP en Probable CIDP) en Possible CIDP (omdat Probable CIDP in de praktijk tot CIDP werd gerekend).
- De term “Atypische CIDP” is vervangen door “CIDP variant”, omdat de verschillende varianten geregeld voorkomen en door hun specifieke kenmerken goed onderscheiden kunnen worden. De 4 CIDP varianten zijn distaal, (multi)focaal, motorisch en sensorisch.
- Er is een aangepaste tabel ‘differentiële diagnostiek van CIDP’ toegevoegd.
- Er is een tabel ‘red flags met bijpassende alternatieve diagnoses (incl. bijbehorend lab op indicatie).
- In de recente EAN/PNS CIDP Guideline (2021) werd voorgesteld om de auto-immuun neuropathieën (polyneuropathie met (para)nodale antistoffen) en chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP) buiten het CIDP spectrum te laten vallen omdat er onvoldoende aan de criteria voor CIDP voldaan.
- De EMG criteria zijn aangepast volgens de EAN/PNS Guideline 2021 criteria, waarbij er nu onderscheid wordt gemaakt in de bevindingen bij motorisch - en sensorisch geleidingsonderzoek. Tevens wordt er onderscheid wordt gemaakt in 2 categorieën: “sterk ondersteunend voor demyelinisatie” en “enigzins ondersteunend voor demyelinisatie”. Op basis van de klinische verschijnselen en de EMG bevindingen kan de diagnose ‘CIDP’ of ‘Possible CIDP’ worden gesteld. Het EMG protocol is als bijlage toegevoegd.
- De bijdrage van liquoronderzoek is minder prominent en een LP wordt niet meer standaard geadviseerd.
- Bij onduidelijkheid over de diagnose na een EMG is er een rol voor beeldvormend onderzoek (zenuwechografie of MRI-plexus) in de diagnostiek naar CIDP.
- Het behandelingschema is aangepast o.b.v. de evidence based ‘GRADE systematiek’.

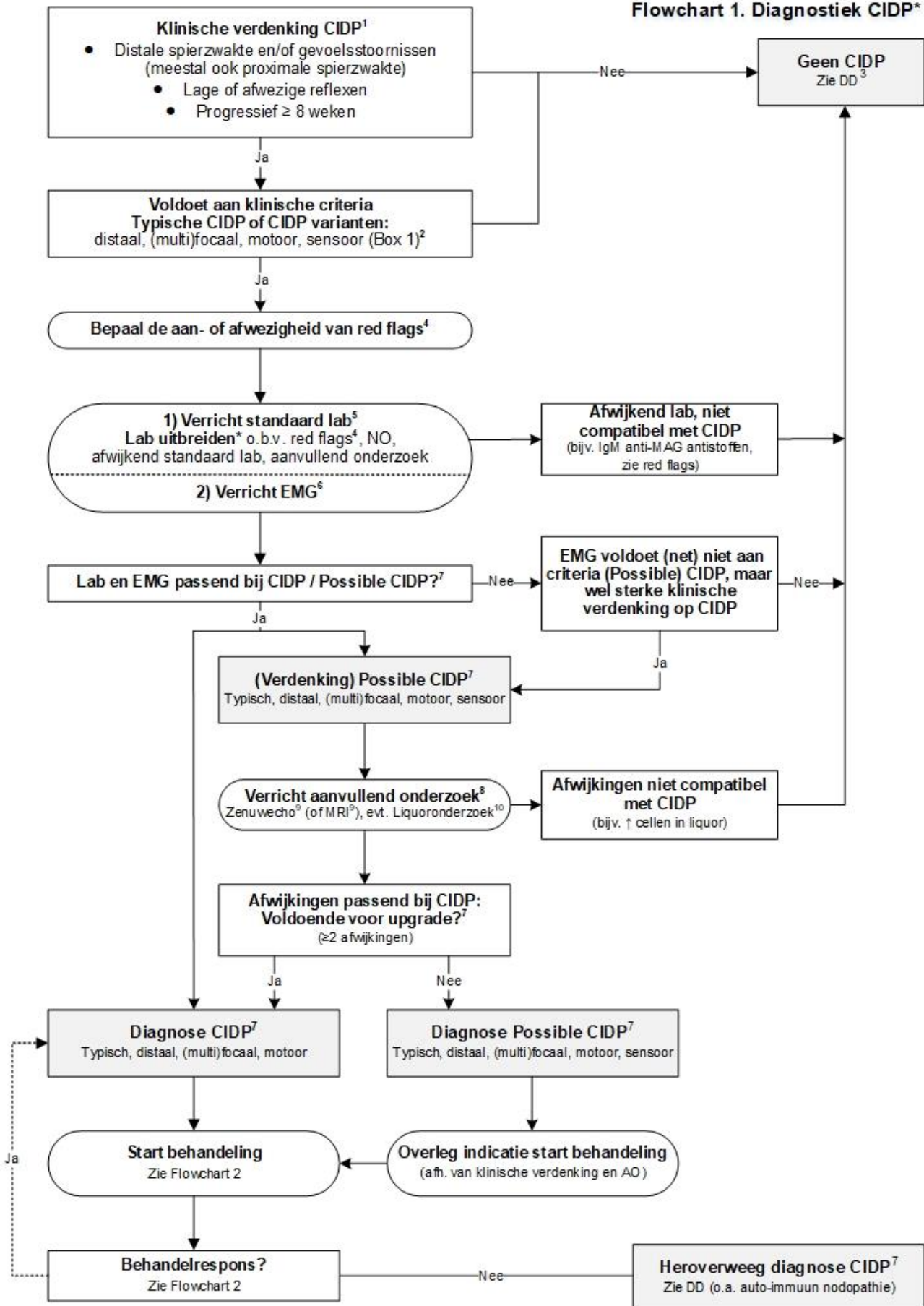
Disclaimer 1 januari 2015: De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien 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 richtlijnencommissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Richtlijn Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

V. Chalos, AIOS neurologie; J. Drenthen, neuroloog/klinisch neurofysioloog; E. Brusse en P.A. van Doorn, neurologen. Maart 2022.

Gebaseerd op EAN/PNS Guideline 2021 en Richtlijnen Diagnostiek CIDP; K.Kuitwaard, E.Brusse, J.Drenthen, P.A.van Doorn; juni 2020 (ongewijzigd verlengd tot 2017) & Richtlijn CIDP behandeling; K.Kuitwaard, P.A.van Doorn; juni 2011 (ongewijzigd verlengd tot 2017)

Flowchart 1. Diagnostiek CIDP*

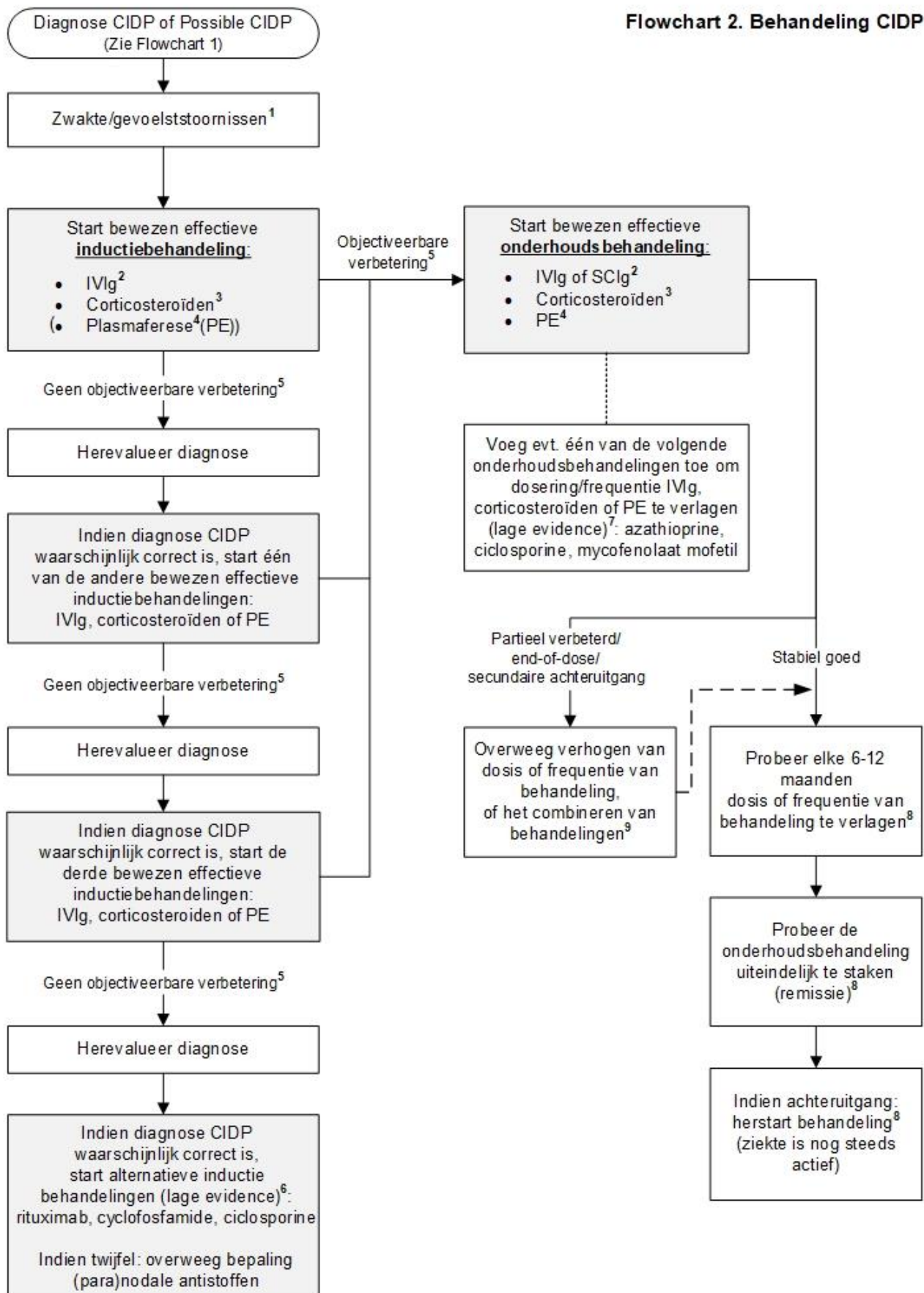


Richtlijn Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

V. Chalos, AIOS neurologie; J. Drenthen, neuroloog/klinisch neurofysioloog; E. Brusse en P.A. van Doorn, neurologen. Maart 2022.

Gebaseerd op EAN/PNS Guideline 2021 en Richtlijnen Diagnostiek CIDP; K.Kuitwaard, E.Brusse, J.Drenthen, P.A.van Doorn; juni 2020 (ongewijzigd verlengd tot 2017) & Richtlijn CIDP behandeling; K.Kuitwaard, P.A.van Doorn; juni 2011 (ongewijzigd verlengd tot 2017)

Flowchart 2. Behandeling CIDP



Toelichting Flowchart 1. Diagnostiek CIDP

***Algemene toelichting**

Deze chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) richtlijn is gebaseerd op de recente EAN/PNS Guideline 2021.[1] Er wordt bij de diagnostiek van CIDP primair een onderverdeling gemaakt in CIDP en Possible CIDP, die de mate van zekerheid aangeeft waarmee de diagnose CIDP gesteld kan worden. Dit wordt gedaan op basis van de klinische verdenking en op de bevindingen bij EMG onderzoek. Als het EMG de klinische verdenking op CIDP onvoldoende ondersteunt, kan aanvullend onderzoek (zenuwechografie, MRI plexus, liquor onderzoek) de diagnose waarschijnlijker maken. De mate van waarschijnlijkheid is van belang voor de indicatie voor starten van een behandeling, maar ook als er onduidelijkheid is over het effect van een behandeling; als de diagnose zekerder is, zal er bij uitblijven van een behandelingseffect na de eerst gestarte behandeling eerder een volgende behandeling worden gestart.

¹ Klinische verdenking CIDP

CIDP omvat een spectrum van verschillende uitingsvormen van immuungemedieerde polyneuropathieën, waarbij er onderscheid wordt gemaakt tussen de typische vorm en 5 varianten (distale, multifocale, focale, motore en sensore CIDP) met allen een eigen karakteristieke presentatie.[1, 6]

CIDP kenmerkt zich meestal door progressieve symmetrische distale spierzwakte en/of gevoelsstoornissen van armen en/of benen. Bij typische CIDP is er vrijwel altijd ook proximale spierzwakte. Bij (multi)focale CIDP is er initieel een duidelijk asymmetrische presentatie. Meestal zijn patiënten motor > sensibel aangedaan, echter kan er ook alleen motore- of sensibele betrokkenheid zijn (resp. motore en sensore CIDP). Er zijn tevens verlaagde of afwezige reflexen in de aangedane extremiteiten.

De klachten ontwikkelen zich in het algemeen gedurende een periode van tenminste 8 weken. Het beloop kan fluctuerend, stapsgewijs of chronisch progressief zijn (zie ook EAN/PNS Guideline 2021).[1] Hersenzenuwuitval komt slechts bij ongeveer 5% van de typische CIDP patiënten voor (met name N. III, IV, V, VI en VII). Respiratoire insufficiëntie komt (i.t.t. GBS) zelden voor bij CIDP. CIDP kan echter ook een snel progressief beloop hebben, dit wordt een acute-onset CIDP (A-CIDP) genoemd. Een acuut beloop komt voor bij ongeveer 10% van de CIDP patiënten. Indien een patiënt gediagnosticeerd met Guillain-Barré syndroom in de acute fase opnieuw duidelijk verslechtert dan kan er sprake zijn van een treatment-related fluctuation (TRF). Indien er ≥ 3 keer een verslechtering (TRF) optreedt of als er een verslechtering is >8 weken na het begin van de spierzwakte, dan moet een A-CIDP sterk worden overwogen (zie ook Richtlijn GBS) en moet de patiënt in principe worden behandeld als een CIDP.

In Nederland is de prevalentie van CIDP 2.81 per 100.000 inwoners.[7] Het stellen van de diagnose CIDP is lastig, en kent een hoge frequentie overdiagnose (ca. 32-48%) en onderdiagnose (ca. 20%).[8, 9] Dit wordt veelal veroorzaakt door onvoldoende aandacht voor proximale spierzwakte, onvoldoende herkenning van CIDP varianten, te veel nadruk op een gering verhoogd eiwit in liquor, het onvoldoende goed uitvoeren van het EMG protocol en/of onjuist interpreteren van EMG data, en onvoldoende uitsluiten van andere oorzaken van polyneuropathie.

² Box 1. Klinische criteria Typische CIDP en CIDP varianten bij verdenking op CIDP

Typische CIDP

Er moet voldaan worden aan **alle** onderstaande criteria:






- Progressieve of “relapsing”, symmetrische, proximale en distale spierzwakte van bovenste en onderste extremiteiten, en sensibele betrokkenheid van minimaal 2 extremiteiten
- Verlaagde of afwezige reflexen in alle extremiteiten
- Ontwikkeling van symptomen over tenminste 8 weken

CIDP varianten

Eén van de volgende én verder zoals criteria van typische CIDP:

- **Distale CIDP:** distaal sensibiliteitsverlies en spierzwakte, predominant in onderste extremiteiten
Voorheen: distal acquired demyelinating symmetric (DADS) neuropathy
 - **Multifocale CIDP:** sensibiliteitsverlies en spierzwakte in een multifocaal patroon, meestal asymmetrisch, predominant in bovenste extremiteiten, in meer dan één extremiteit
Voorheen: Lewis-Sumner syndroom, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) en multifocal inflammatory demyelinating neuropathy (MIDN)
 - **Focale CIDP:** sensibiliteitsverlies en spierzwakte in één extremiteit
 - **Motore CIDP:** motore symptomen en verschijnselen, zonder sensibele betrokkenheid
 - **Sensore CIDP:** sensibele symptomen en verschijnselen, zonder motore betrokkenheid
- NB. Reflexen mogen normaal zijn in niet-betrokken extremiteiten.

Onderstaande figuur aangepast van Lehmann et al. [5]

| CIDP | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Typische | Varianten | | | |
| Typische CIDP | Distale CIDP | Multifocale/Focale CIDP | Motore CIDP | Sensore CIDP |
|  |  |  |  |  |
| Motoor + Sensibel symmetrisch proximaal + distaal | Sensibel (+ Motoor) distaal predominant in onderste extremiteiten | Motoor + Sensibel (multi)focaal Vaak asymmetrisch, predominant in bovenste extremiteit(en) | Motore symptomen + verschijnselen * Indien sensibel EMG ook afwijkend = overwegend motorisch | Sensibele symptomen + verschijnselen * Indien motorisch EMG ook afwijkend = overwegend sensibel |

Waarom is herkenning van en onderscheid tussen Typische CIDP en de CIDP varianten belangrijk?

Misdiagnose van CIDP komt vaak voor omdat de verschillende varianten (ondanks een karakteristieke klinische presentatie) niet goed herkend worden. De pathogenetische mechanismen kunnen verschillen, maar er is bij alle varianten sprake van demyelinisatie en een respons op immunotherapie. Van belang is dat de typische vorm en varianten onderscheiden moeten worden van andere aandoeningen, zoals multifocale motorische neuropathie (MMN), IgM neuropathie met antilichamen tegen myeline geassocieerde glycoproteïne (anti-MAG), auto-immuun nodopathieën met '(para)nodale antistoffen' (tegen NF155, CASPR1, of CNTN1) (zie Bijlage 1) en chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP). Tevens is het onderscheid tussen de typische vorm en varianten van belang omdat de differentiaal diagnose bij de verschillende varianten anders is, er andere keuzes gemaakt worden bij het aanvragen/uitvoeren van aanvullend onderzoek incl. EMG, en ook de keuze van behandeling kan verschillen (bijv. behandeling van motore CIDP met corticosteroiden kan klinische achteruitgang geven).[6]

³ Differentiaal diagnoses typische CIDP en CIDP varianten

Indien steeds één van de stappen in het diagnostisch traject niet bij CIDP passen, moet overwogen worden of er wel echt sprake is van CIDP, en hier (zo nodig) gericht aanvullend onderzoek naar doen. NB. De differentiaal diagnose is breed en uitgebreider dan weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1. Differentiaal diagnose per variant

| Typische CIDP | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Idiopathisch: chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) • Inflammatoir: <ul style="list-style-type: none"> – Autoimmuun nodopathie (Zie Bijlage 1) – Chronische ataxie neuropathie, ophthalmoplegie, M-proteïne, anti-disialosyl antistoffen (CANOMAD) – Guillain-Barré syndroom (GBS) - <i>progressie max. 4 weken</i> – IgG/IgA/IgM paraproteïnemie/MGUS – IgM MGUS met anti-MAG antistoffen – Multifocale motor neuropathie (MMN) - <i>later in beloop (met symmetrische zwakte</i> – Polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale gammopathie, skin (huid) veranderingen (POEMS) • Infectieus: Lyme, Lues, Hepatitis C, Varicella zoster virus, Cytomegalovirus, HIV • Metabool: vitamine deficiënties (B1, B6, B12), hepatische neuropathie, uremische neuropathie, diabetische polyneuropathie (PNP)/polyradiculopathie/plexopathie, cryoglobulinemie, hypothyreoïdie • Neoplastisch: multipel myeloom, osteosclerotisch myeloom, leptomeningeale metastasen, lymfoom, leukemie • Systemisch inflammatoir: AL amyloïdose, sarcoïdose, SLE, Sjögren syndroom, vasculitis • Toxisch: alcohol, amiodaron, botulisme, digoxine, intrathecaal methotrexaat, tacrolimus, lood, arsenicum, vitamine B6 • Hereditair: ATTRv polyneuropathie, CMT (m.n. CMT1A), hereditaire neuropathie with liability to pressure palsies (HNPP), metachromatische leukodystrofie of adrenomyeloneuropathie, porfyrie, Refsum | |
| Distale CIDP | Multifocale en focale CIDP |
| DD zoals bij typische CIDP, meer specifiek: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-MAG IgM neuropathie • Autoimmuun nodopathie • CIAP • Diabetische neuropathie • Hereditaire neuropathieën (bijv. CMT1, CMTX1, CMT4), ATTRv polyneuropathie, metachromatische leukodystrofie, adrenomyeloneuropathie, Refsum) • POEMS • Vasculitis neuropathie | DD zoals bij typische CIDP, meer specifiek: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetische radiculopathie/plexopathie • Entrapment neuropathieën • HNPP • Lepra • Lymfoom (neuritis lymphomatosis) • MMN • Neuralgische amyotrofie • Perifere zenuwtumoren (perineurium, schwannoom, neurofibroom) • Vasculitis neuropathie (mononeuritis multiplex) |
| Motore CIDP | Sensore CIDP |
| DD zoals bij typische CIDP, meer specifiek: <ul style="list-style-type: none"> • Hereditaire motor neuropathieën (bijv. distale hereditaire motor neuropathie (dHMN), • Inflammatoire myopathieën • Motor neuron ziekten (ALS, SMA) • Ziekten van neuromusculaire overgang (myasthenie, Lambert-Eaton myasthen syndroom) • Porfyrie | DD zoals bij typische CIDP, meer specifiek: <ul style="list-style-type: none"> • Achterstreng lesies (bijv. lues, lachgas, paraneoplastisch, koper deficiëntie, vitamine B12 deficiëntie) • CANOMAD • Cerebellaire ataxie, neuropathie, vestibulaire areflexie syndroom (CANVAS) • CIAP • Chronische Immuun Sensore Polyradiculopathie (CISP) • Diabetische PNP • Hereditaire sensore neuropathieën • Idiopathische sensore neuropathie • Sensore neuronopathie (bijv. paraneoplastisch /anti-Hu) • Toxische neuropathieën (bijv. chemotherapie, vitamine B6 toxiciteit, lachgas) |

4 Red flags: symptomen die de diagnose CIDP onwaarschijnlijk maken

Indien er één of meer klinische red flags (Tabel 2) bij anamnese en/of lichamelijk onderzoek aanwezig zijn, suggereert dit de aanwezigheid van een andere diagnose dan CIDP. Breid het labonderzoek uit en/of voer evt. ander gericht aanvullend onderzoek uit.

NB. Tabel 2 kan gebruikt worden ter ondersteuning; de differentiaal diagnose is uitgebreider dan weergegeven (zie ook Tabel 1) én het bijbehorend labonderzoek wordt niet voor iedere alternatieve diagnose benoemd.

Tabel 2. Red flags en bijpassende alternatieve diagnoses (incl. bijbehorend lab op indicatie)

| Red flags | Alternatieve diagnoses en bijbehorend lab op indicatie |
|---|--|
| Veel pijn | Diabetische PNP/radiculo/plexopathie, POEMS (<i>VEGF</i>), vasculitis (<i>ANA/ANCA</i>), amyloïdose, neuralgische amyotrofie, HIV, <i>Borrelia</i> , neoplastisch (lymfoom, carcinoom, zenuwschedetumor) |
| Dyspnoe, dysartrie, dysfagie | MND: ALS/SMA, ziekten van neuromusculaire overgang, myositis/dermatomyositis |
| Positieve familie-anamnese én 1) distaal type; 2) multi(focaal) type; 3) motor type; 4) sensor type | Hereditaire neuropathie: 1) CMT, ATTRv neuropathie; 2) HNPP; 3) Erfelijke motorische neuro(no)pathie (ALS, SMA, dHMN); 4) Erfelijke sensorische neuropathie <i>Bepaal DNA deletie/duplicatie: PMP22 (bij duidelijke demyeliniserende polyneuropathie/verdenking op CMT1A of HNPP), anders direct WES hereditaire neuropathie</i> |
| Sterk asymmetrische zwakte (tenzij multi(focale) CIDP) | Compressie neuropathie, diabetische radiculopathie/plexopathie, HNPP, lymfoom, MMN, neuralgische amyotrofie, perifere zenuwtumoren, sarcoïdose, vasculitis. Zie ook Tabel 1. |
| Autonome verschijnselen | Amyloïdose: ATTRv neuropathie (<i>DNA onderzoek</i>) of AL amyloïdose (<i>paraproteïne, eventueel buikvet-, of zenuwbiopt</i>), diabetische PNP/radiculo/plexopathie, IgM anti-MAG neuropathie (<i>anti-MAG antistoffen</i>) |
| Indien (veelal een combinatie van): (sub)acute onset/A-CIDP, laagfrequente tremor, uitgesproken ataxie, distaal dominant beeld, geassocieerd nefrotisch syndroom, soms hersenzenuwuitval of respiratoir falen, autonome verschijnselen, onvoldoende/geen verbetering na IVIg | Auto-immuun nodopathie (<i>para</i>)nodale antistoffen: <i>anti-NF155, anti-CASPR1, anti-CNTN1</i> Zie Bijlage 1 |
| Zwakke zonder sensibele stoornissen (tenzij motore CIDP). Soms ook evidente atrofie bij debuut. | MND: ALS/SMA, (inflammatoire) myopathie, ziekte van neuromusculaire overgang, MMN, dHMN, porfyrie. Zie ook Tabel 1. |
| Sensibele stoornissen zonder zwakte (tenzij sensore CIDP) | CIAP, diabetische PNP en plexopathie, paraneoplastisch (<i>paraneoplastische antistoffen – anti-Hu</i>), sensibele neuronopathie, IgM anti-MAG neuropathie (<i>anti-MAG antistoffen</i>), toxisch (bijv. chemotherapie, vitamine deficiënties), CISP, CANVAS, CANOMAD. Zie ook Tabel 1. |
| Evidente atrofie bij debuut | MND: ALS/SMA |
| Systemische verschijnselen (bijv. cardiaal, gastro-intestinaal, huid, longen, ogen, nieren) – anamnestic en bij lichamelijk onderzoek | AL amyloïdose, ATTRv neuropathie, infectieuze PNP bijv. HIV, paraneoplastisch (<i>paraneoplastische antistoffen/anti-Hu</i>), systemische inflammatoire PNP bijv. vasculitis of POEMS |
| Langzame progressie (over jaren) | CIAP, diabetische PNP, IgG/IgM MGUS, hereditaire PNP (<i>DNA onderzoek</i>) |
| Distale klachten zonder proximale klachten (tenzij distale CIDP) | AL amyloïdose (<i>paraproteïne, eventueel buikvet-, of zenuwbiopt</i>), auto-immuun nodopathie (<i>para</i>)nodale antistoffen), CIAP, |

| | |
|--|---|
| | hereditair bijv. CMT (<i>DNA onderzoek</i>), diabetische PNP, IgG/IgM MGUS, IgM Anti-MAG neuropathie (<i>anti-MAG antistoffen</i>), multipel myeloom, ATTRv neuropathie (<i>DNA onderzoek</i>), POEMS (<i>VEGF</i>), vasculitis (<i>ANA/ANCA</i>). Zie ook Tabel 1. |
|--|---|

Afkortingen bij Tabel 2: ALS=amyotrofische lateraal sclerose, ATTRv neuropathie=variant transthyretine amyloïdose, CIAP= chronische idiopathische axonale polyneuropathie, CISP=chronic immune sensory polyradiculopathie, CMT=Charcot-Marie-Tooth, dHMN=distale hereditaire motorneuropathie, HNPP= Hereditaire neuropathie with liability to pressure palsies, MND=motor neuron disease/voorhoornaandoening, PNP=polyneuropathie, POEMS=polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale gammopathie, skin (huid) veranderingen, SMA=spinale musculaire atrofie

5 Laboratoriumonderzoek

Labonderzoek wordt bij een klinische verdenking op CIDP altijd verricht en dient om andere oorzaken/relevante mimics uit te sluiten of aan te tonen. Bij CIDP laat het aanvullend labonderzoek dus in het algemeen géén afwijkingen zien. Er kan echter wel bijv. een IgG-MGUS, IgM-MGUS zonder anti-MAG antistoffen, of een milde diabetes voorkomen bij een patiënt die verder de typische verschijnselen van een CIDP heeft. Deze patiënt wordt dan als een CIDP gediagnosticeerd en behandeld.

In principe wordt er eerst labonderzoek gedaan, maar soms kan het praktisch zijn om bij een eerste polibezoek direct EMG onderzoek te doen en n.a.v. de EMG bevindingen het labonderzoek aan te passen (bijv. sterk verlengde distale motore latentietijden (DML's): anti-MAG antistoffen; uniforme geleidingsvertraging: overweeg DNA-onderzoek voor CMT1A).

Standaard labonderzoek (altijd indien verdenking CIDP):

- **Polyneuropathie lab (pakket):** (nuchter) glucose, HbA1c, kreatinine, M-proteïne (eiwitspectrum), ASAT, ALAT, Gamma-GT, vit B1, Vit B6, Vit B12, Foliumzuur, Bezinking, Hemoglobine, MCV+RDW, Erythrocyten, Trombocyten, Leukocyten, TSH.
- **Vrije lichte ketens (en ratio) in serum**

Labonderzoek uitbreiden op indicatie (o.a. bij red flags):

Op indicatie kan het labonderzoek zoals genoemd in Tabel 2 aangevraagd worden. Dit kan o.a. in geval van aanwezigheid van red flags⁴, specifieke bevindingen bij standaard labonderzoek (bijv. IgM paraproteïne waardoor ook bepaling van anti-MAG antistoffen, of bij aanwezigheid van IgA, IgG paraproteïne of vrije lichte ketens in serum ook bepaling van VEGF, maar ook in een later stadium van het diagnostisch traject wanneer de bevindingen van het aanvullend onderzoek niet goed passen bij CIDP en/of er onvoldoende behandelrespons is.

6 EMG

Het EMG is het belangrijkste onderzoek wat moet worden aangevraagd bij een patiënt die wordt verdacht van een CIDP. Middels EMG wordt bij het motorisch en/of sensibel geleidingsonderzoek gezocht naar tekenen van demyelinisatie (zie Bijlage 2 voor uitgebreid EMG protocol). De EMG-afwijkingen zijn bij CIDP vaak wat vlekkelig verdeeld, waardoor het noodzakelijk kan zijn meerdere zenuw(traject)en te meten. De mate van afwijkingen bij zenuwgeleidingsonderzoek bepaalt de waarschijnlijkheid van de diagnose CIDP (zie Tabel 3 en Bijlage 2 EMG protocol).

Let op bij het aanvragen van een EMG:

- Vraag het EMG aan met **opwarmen**. Een goede temperatuur is belangrijk, o.a. omdat de zenuwgeleidingssnelheid van een koude zenuw verlaagd is.
- Vermeld het klinische subtype CIDP. Het klinische subtype bepaalt mede de uitgebreidheid van het EMG protocol.
- Vermeld relevante voorgeschiedenis (zoals diabetes, hematologische aandoeningen etc.) en de differentiaal diagnostische overwegingen. Dit kan belangrijk zijn voor het interpreteren van de bevindingen bij het EMG.

NB: Sommige CIDP mimics kunnen vergelijkbare EMG afwijkingen hebben en ook voldoen aan de criteria voor CIDP. De kliniek en verder aanvullend onderzoek is dan leidend voor de diagnose.

⁷ Diagnose CIDP of (verdenking) Possible CIDP per variant

Per variant zijn er diagnostische criteria opgesteld voor het stellen van de diagnose CIDP of Possible CIDP (Tabel 3) op basis van de klinische criteria (Box 1)², de bevindingen bij het EMG⁶ en eventueel ondersteunende criteria (Box 2).

Ondersteunende criteria

Om tot de diagnose CIDP te komen, kan het - afhankelijk van de klinische verdenking en de EMG bevindingen - nodig zijn om het aanvullend onderzoek uit te breiden, met een zenuwecho⁹, MRI plexus¹⁰ en/of liquoronderzoek¹¹. Op die manier is het mogelijk dat een patiënt van een Possible CIDP naar de diagnose CIDP gaat (= upgrade). In zeer zeldzame gevallen kan ook een zenuwbiopsie overwogen worden (altijd na overleg met NMZ-stafid, zie 'overig aanvullend onderzoek'). Ook is het mogelijk dat aan de hand van deze bevindingen de diagnose nog steeds Possible CIDP blijft. In dat geval dient er overleg plaats te vinden met een NMZ-stafid over de indicatie om toch behandeling (IVIg of corticosteroiden) te starten. Indien besloten wordt om behandeling te starten en er vervolgens een objectiveerbare behandelrespons is, kan een patiënt alsnog van een Possible CIDP naar de diagnose CIDP gaan.

Box 2. Ondersteunende criteria voor een upgrade van een Possible CIDP naar diagnose CIDP.

Bevindingen compatibel met CIDP:

- (1) Zenuwechografie⁹: zenuwverdikking op ≥ 2 plaatsen
- (2) MRI plexus¹⁰: zenuwverdikking en/of verhoogde signaalintensiteit van de zenuwwortels
- (3) Evt. liquoronderzoek¹¹: normaal celgetal en duidelijk verhoogd eiwit
- (4) In zeldzame gevallen zenuwbiopsie (zie blz. 12)
- (5) Objectieveerbare behandelrespons (zie Flowchart 2)

Voor een upgrade zijn i.h.a. **≥ 2 ondersteunende criteria** nodig.

Tabel 3. Diagnostische categorieën o.b.v. klinische criteria (Box 1)², EMG⁶ en ondersteunende criteria (Box 2)⁷

| Typische CIDP | |
|--|---|
| <p>Typische CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of Possible typische CIDP + minimaal 2 ondersteunende criteria <p>Possible typische CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of Klinische criteria + afwijkend motorisch geleidingsonderzoek wat niet voldoet aan de CIDP criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + objectieveerbare verbetering na behandeling + 1 ander ondersteunend criterium | |
| Distale CIDP | Multifocale of focale CIDP |
| <p>Distale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 <u>arm</u>zenuwen + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of Possible distale CIDP + minimaal 2 ondersteunende criteria <p>Possible distale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 <u>arm</u>zenuw + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 1 zenuw; of Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek alleen in 2 <u>been</u>zenuwen + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen | <p>Multifocale of focale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of Possible multifocale of focale CIDP + minimaal 2 ondersteunende criteria <p>Possible multifocale of focale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of Focaal CIDP die voldoet aan de klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 1 zenuw |
| Motore CIDP | Sensore CIDP |
| <p>Motore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + normaal sensibel geleidingsonderzoek in 4 zenuwen Possible motore CIDP + minimaal 2 ondersteunende criteria <p>Possible motore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + normaal sensibel geleidingsonderzoek in 4 zenuwen <p>Overwegend motore CIDP Als in motore CIDP maar met afwijkingen sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen</p> | <p>Possible sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria sensibel geleidingsonderzoek + normaal motorisch geleidingsonderzoek in minimaal 4 zenuwen <p>NB. Alleen bij een sensore CIDP kan er geen definitieve diagnose CIDP gesteld worden (maximaal is Possible sensore CIDP).</p> <p>Overwegend sensore CIDP Overwegend sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + criteria sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen <p>Possible overwegend sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw of afwijkingen motorisch geleidingsonderzoek (niet voldoende aan de criteria) in 2 zenuwen + criteria sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen |

8 Overig aanvullend onderzoek

Afhankelijk van de klinische verdenking en de bevindingen bij EMG kan het nodig zijn om aanvullend onderzoek te verrichten ter ondersteuning van de diagnose CIDP (voor een upgrade van Possible CIDP naar CIDP). In eerste instantie zal een zenuwechografie⁹ worden aangevraagd. Een MRI-plexus¹⁰ kan ook overwogen worden. Eventueel (gezien het invasieve karakter en de beperkte specificiteit) kan er liquoronderzoek¹⁰ gedaan worden. Heel soms wordt er zenuwbiopsie verricht.

9 (1) Zenuwechografie

Patiënten die op grond van klinische criteria en EMG geïdentificeerd worden als een Possible CIDP, kunnen soms mede o.b.v. bevindingen bij zenuwechografie geïdentificeerd worden als CIDP (=upgrade). Middels zenuwechografie wordt gekeken naar de aanwezigheid van zenuwverdikkingen. Er is geen toegevoegde waarde om zenuwechografie te herhalen om het effect van de behandeling of de prognose te bepalen.

Uitkomst passend bij CIDP:

De meest typische lokalisaties van zenuwverdikkingen bij CIDP zijn de (proximale) n. medianus, plexus brachialis en cervicale wortels. Indien er op ≥ 2 plaatsen een zenuwverdikking is (zie afkapwaardes hieronder*) kan dit passen bij CIDP.

NB: deze bevindingen zijn *niet* specifiek voor CIDP, maar kunnen o.a. ook voorkomen bij andere inflammatoire polyneuropathieën (bijv. GBS, MMN), hereditaire polyneuropathieën, vasculitis, neoplasmata (bijv. NF1, neurolymfomatose), soms ook bij diabetische polyneuropathie of lepra.

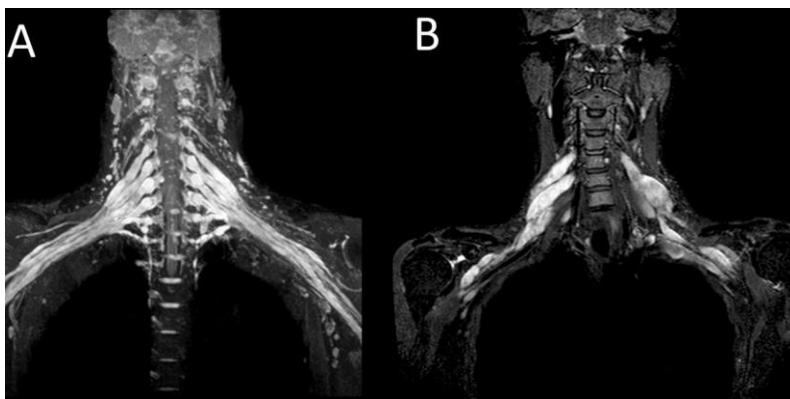
*Afkapwaardes: CSA n. medianus t.h.v. onderarm: $>10\text{mm}^2$, t.h.v. bovenarm: $>13\text{mm}^2$, t.h.v. interscalene trunci (plexus): $>9\text{mm}^2$, of zenuwwortels: $>12\text{mm}^2$.



Voorbeeld van zenuwecho met zenuwverdikking (verhoogde CSA en vergrote fascikels) van n.medianus bij een patiënt met CIDP (afbeelding uit video van Telleman et al.) [10]

10 (2) MRI-plexus brachialis

MRI-plexus brachialis kan bij volwassenen gebruikt worden om de diagnose CIDP te ondersteunen bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor Possible CIDP. Hierbij wordt er middels T2 gewogen opnames (DIXON/STIR, coronale+sagittale opnames) gekeken naar de aanwezigheid van zenuwverdikking en/of verhoogde signaalintensiteit van de zenuwwortels.



Voorbeeld van MRI afwijkingen bij A. patiënt met typische CIDP, B. patiënt met multifocale CIDP [5]

¹¹ (3) Liquordiagnostiek

Het advies is om **geen** liquordiagnostiek te doen als al voldaan is aan de diagnostische criteria voor CIDP. Liquoronderzoek kan wel overwogen worden om andere diagnoses te excluseren of om diagnose CIDP te ondersteunen indien:

- voldaan wordt aan criteria Possible CIDP;
- klinische symptomen (sub)acut zijn ontstaan;
- er een infectieuze of maligne oorzaak uitgesloten moet worden.

Indien liquordiagnostiek wordt gedaan:

- **Bepaal tenminste:** cellen, glucose, totaal eiwit.
- **Bepaal op indicatie:** maligne cellen, lymfoom (immunofenotypering, haematologische cytologie), CMV, VZV, Lues, Borrelia en vul z.n. aan o.b.v. de differentiaal diagnose.

Uitkomst passend bij CIDP:

Normaal celgetal en verhoogd totaal eiwit ($\geq 0.5\text{g/L}$ <50 jaar en $> 0.6\text{g/L}$ >50 jaar) bij 90%. Een normaal totaal eiwit sluit diagnose CIDP niet uit en een gering verhoogd totaal eiwit komt bijv. ook bij diabetes mellitus voor. Indien het EMG niet-bevestigend is en totaal eiwit gering verhoogd is, is er een reële kans dat er geen sprake is van CIDP.

(4) Zenuwbiopt

Een zenuwbiopt is **zeer zelden** geïndiceerd. Een zenuwbiopt is een invasieve ingreep met een matige sensitiviteit/specifiteit. Verricht dit alleen onder specifieke omstandigheden, namelijk indien er een verdenking is op niet-systemische 1) vasculitis, 2) amyloïdose, 3) sarcoïdose; neuro-lymfomatosis, of een andere zeer ernstige progressieve polyneuropathie is waarbij de diagnose niet gesteld kan worden. Altijd na overleg met een NMZ staf lid.

Indien er een zenuwbiopt wordt verricht:

- Vraag zenuwbiopt bij voorkeur in een klinisch (of EMG technisch) aangedane zenuw aan, meestal: n.suralis.
- Complicaties van zenuwbiopt (vooraf te bespreken met patiënt): doof gevoel in innervatiegebied van n.suralis, acute of chronische pijn, allodynie, dysesthesie, neuroomformatie.

Toelichting Flowchart 2. Behandeling van CIDP

¹ Vóórdat er gestart wordt met behandeling, in principe overleggen met één van de NMZ-stafleden.

Overweeg een expectatief beleid bij milde symptomen (nauwelijks/geen krachtsverlies, milde sensibele symptomen, geen beperkingen in het dagelijks leven). Cave, spontane remissie van CIDP komt voor. Als symptomen veroorzaakt worden door (secundaire) axonale schade, dan is verbetering hiervan niet te verwachten.

De behandeling van CIDP kan worden verdeeld in (1) inductiebehandeling, met als doel verbetering, en (2) onderhoudsbehandeling, met als voornamelijk doel behoud van functie. CIDP heeft een wisselend beloop, waar sponante remissies onderdeel van kunnen zijn. Daarom zal er regelmatig getoetst worden of behandeling gestaakt kan worden. Bespreek dit met patiënt bij start van de behandeling.

Af te nemen beoordelingsmaten vóór start behandeling

Om het effect van de behandeling te kunnen evalueren, **neem vóór het start van behandeling:**

- Minimaal de volgende **twee** gevalideerde functieschalen af:
 - MRC sum-score (0-60): bilateraal 6 spiergroepen MRC 0-5 (m.deltoideus, m.biceps, polsensors, m.iliopsoas, m.quadriceps femoris, m.tibialis anterior)
 - Handknijpkracht middels Martin Vigorimeter (0-160kPA), zie Bijlage 3 voor normaalwaarden [2]
- Én **bij voorkeur één** van de volgende (patiënt gerapporteerde) uitkomstmaten:
 - I-RODS (0-48), zie Bijlage 4 [3]
 - INCAT (0-10), zie Bijlage 5 [4]

Trials/studies

Er zijn altijd lopende trials/studies, dus overweeg inclusie in een trial, alsmede inclusie in het prospectieve International CIDP Outcome Study (ICOS):

<https://cidpexpertisecentrum.nl/research/international-cidp-outcome-study-icos/>

Bel de GBS/CIDP telefoon voor (vragen over) inclusie in een trial/studie: 06-27182349

² Intraveneuze immunoglobulinen (IVIg)

Onderstaande informatie is gebaseerd op de EAN/PNS Guideline 2021, en het landelijk NVN protocol voor IVIg behandeling in CIDP, die in voorbereiding is.

Algemene informatie over IVIg

- Bij voorkeur wordt er gestart met IVIg als **eerste behandeloptie/keuze**.
- Reden van keuze IVIg boven corticosteroiden: sneller korte termijn behandelingseffect, minder lange termijn bijwerkingen, indien (relatieve) contra-indicaties voor corticosteroiden, puur motore CIDP (deze patiënten kunnen verslechteren na start van corticosteroiden).
- Indien er (relatieve) contra-indicaties voor IVIg zijn (o.a. ernstige trombo-embolieën, bekende IgA deficiëntie, ernstige nierfunctiestoornissen) verlaag de dosering/inloopsnelheid van IVIg of geef de voorkeur aan corticosteroiden.
- Bijwerkingen IVIg: o.a. hoofdpijn, aseptische meningitis, lokale huidreactie, eczeem, trombo-embolie, nierfunctiestoornissen, koorts, spier- en gewrichtspijn, anafylactische shock (zeer zeldzaam), zie verder farmacotherapeutisch kompas.
- Er is geen indicatie dat het ene IVIg merk beter werkt dan het andere.
- Indien er bijwerkingen zijn kan er een ander merk IVIg geprobeerd worden.
- IVIg is een kostbare behandeling.

Inductiebehandeling.

IVIg vermindert het krachtsverlies/de gevoelsstoornissen bij >60% van de patiënten met CIDP in de eerste 6 weken. In retrospectieve studies laten 64-76% van de patiënten met CIDP een respons op IVIg zien.[11, 12] Meestal wordt er een verbetering gezien in de eerste 2-6 weken, maar verdere verbetering wordt nog gezien in de eerste 6 maanden.[13] Ca. 15% van de patiënten heeft voldoende aan 1 of 2 inductiekuren.[12] In deze gevallen is dus geen onderhoudstherapie nodig.

Starten inductiebehandeling:

- Start met 2g IVIg/kg in totaal, verdeeld over 3-5 dagen (5 dagen = 0.4g/kg/dag). Rond de IVIg dosering af in eenheden van 5 gram (bijv. 30 of 35 gram per gift).
- Inductiebehandeling met IVIg wordt in het ziekenhuis (meestal op de dagbehandeling) gegeven.

Effect evalueren:

- Evalueer het effect 2-3 weken na start van de IVIg behandeling (poliklinische afspraak)
- Indien twijfel/onvoldoende verbetering na de inductiebehandeling, heroverweeg allereerst de diagnose.
- Indien de diagnose CIDP waarschijnlijk is en er na 3 weken (nog) geen duidelijke respons is na de IVIg inductiebehandeling, herhaal de IVIg kuur (2g/kg). Dit kan in principe via thuisbehandeling.
Alternatief: geef 2-5x een eenmalig IVIg infuus (0.4-1g IVIg /kg) om de 3 weken.
- Indien er hierna onvoldoende/geen objectieve verbetering wordt vastgesteld, is verdere behandeling met IVIg niet geïndiceerd.

Onderhoudsbehandeling IVIg

De meeste patiënten (ca. 85%) hebben IVIg onderhoudsbehandeling nodig. Voordat er gestart wordt met onderhoudsbehandeling moet er eerst afgewacht te worden of de patiënt achteruitgang vertoont na initiële verbetering op inductiebehandeling (tenzij er nog veel zwakte resteert).

Zowel de meest effectieve dosis als het optimale interval tussen de onderhoudsbehandelingen verschillen per patiënt. Er geen bewijs is dat frequenter een lage IVIg dosering (bijv. 20 gram per 2 weken) effectiever is dan een minder frequente een hogere dosering (bijv. 40 gram per 4 weken).[14]

Starten onderhoudsbehandeling:

- Bij achteruitgang na inductiebehandeling: start onderhoudsbehandeling met 0.4-1g/kg IVIg eens per 2-4 weken (afh. van de ernst).
- Indien uitgesproken achteruitgang na initiële verbetering op inductiebehandeling, zonder contra-indicaties: overweeg nieuw oplaadinfuus van 2g/kg over 3-5 dagen gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 0.4-1g/kg per 2-4 weken (wederom afhankelijk van de ernst van de ziekte).
- De behandeling met IVIg kan ook door de thuisbehandeling gebeuren nadat de eerste 2 behandelingen op de dagbehandeling succesvol zijn verlopen.

Bepaal meest effectieve dosering per patiënt:

- Indien verhoogd risico op complicaties of bij overgewicht, streef naar lagere doseringen en verdeel onderhoudsbehandeling laagdrempelig over 2 dagen (bijv. 2 dagen 40 gram/dag).
- Indien end-of-dose: verkort het interval (i.h.a. tot max. 2 weken) of verhoog de dosering.
- Indien onvoldoende verbetering of achteruitgang: verhoog de dosering met 20-30% (max. 1 g/kg), óf overweeg andere therapie (zie Flowchart 2). Opnieuw een volledige oplaaddosis (2g/kg) is meestal niet nodig. Bij een ernstige achteruitgang kan eenmalig een extra gift IVIg (bijv. 30 gram) gegeven worden.

Is subcutaan IgG (SCIg) een optie als onderhoudsbehandeling?

- Indien veel behoefte aan eigen regie en minder afhankelijkheid van IV infusen: overweeg overzetten op SCIg. De IVIg dosering moet in dit geval niet zeer hoog zijn (bijv. max. 60 gram per 3 weken). Zeer grote hoeveelheden SCIg (>20-30 gram per gift) geeft een duidelijke zwelling t.p.v. van de prikplaats(en). Overweeg meerdere prikplaatsen bij SCIg.
- SCIg starten met dezelfde IgG dosering per tijdseenheid, dus omzetten van IVIg naar SCIg dosering 1:1 (bijv. IVIg 45g/3weken = SCIg 15g/week). Indien onvoldoende, kan SCIg-dosis verhoogd worden met 10-20% per gift.

Is IVIg of SCIg nog wel nodig?

- Indien ten minste 6 maanden stabiel: test IVIg afhankelijkheid (zie hieronder).
- Indien stabiel op onderhoudsdosering: probeer regelmatig (elke 6-12 maanden in de eerste 2-3 jaar en later of bij herhaaldelijk aangetoonde IVIg-afhankelijkheid elke 1-2 jaar) eerst de dosering af te bouwen (bijv. met 25% per volgend infuus) en/of het interval te verlengen en indien mogelijk te staken.
 - (Subjectieve) fluctuaties van ziekte en symptomen kunnen ook tijdens afbouwen optreden, en zijn niet altijd uiting zijn van actieve ziekte.
 - Indien objectiveerbare achteruitgang⁵ (middels gevalideerde beoordelingsmaten): herstart onderhoudsbehandeling i.h.a. in dezelfde dosering als vóór starten van afbouw. Als er een duidelijke achteruitgang is dan kan er gekozen worden eenmalig hogere dosering te geven (bijv. 1g/kg of oplaaddosering van 2g/kg).

Indien langdurig zeer hoge IVIg of SCIg doseringen nodig zijn, of veel last van bijwerkingen: overweeg toevoegen immuunmodulatie⁷ (zie Flowchart 2).

³ Corticosteroïden

Algemene informatie over corticosteroïden

- Corticosteroïden zijn na IVIg veelal de **tweede behandelkeus** bij CIDP.
- CAVE: puur motore CIDP patiënten (net als MMN patiënten) kunnen (om vooralsnog onbekende redenen) verslechteren na start met corticosteroïden.
- Cave (relatieve) contra-indicaties en lange termijn bijwerkingen corticosteroïden: hypertensie, hyperglykemie, osteoporose, infecties, gastro-intestinale ulcera, cataract, glaucoom: overweeg behandeling dosering aan te passen dan wel behandeling met (IVIg of) plasmaferese.
- De beste dosering van inductie- en onderhoudsbehandeling van corticosteroïden is niet bekend. Overleg met de patiënt afhankelijk van de ernst van de zwakte/sensibiliteitsstoornissen.

Inductiebehandeling

Starten inductiebehandeling (voor volwassenen):

- 1) Pulse behandeling IV Methylprednisolon 1x 1000 mg/dag eens per 3 weken en bouw langzaam af over ongeveer 6 maanden (indien mogelijk).
Alternatief: start met 500mg/dag voor 4 dagen, elke 4 weken herhalen.
- 2) Of: Prednisolon oraal 60mg/dag gedurende 4-6 weken, waarna de prednisolon dosering (indien mogelijk) over ongeveer 6 maanden wordt afgebouwd.
- 3) Of: Pulse behandeling oraal Dexamethason 40mg/dag voor 4 dagen, elke 4 weken herhalen.

NB. Er is enig bewijs dat pulse corticosteroïd behandeling de voorkeur heeft voor het lange termijn behandelingseffect, omdat er mogelijk een grotere kans is om in remissie te komen. In de OPTIC studie wordt onderzocht of de combinatie van IVIg en Methylprednisolon effectiever is en vaker een remissie geeft IVIg en placebo.

Een voordeel van een corticosteroïd pulse behandeling is dat een pulse behandeling zo nodig direct gestaakt kan worden, terwijl een dagelijks orale behandeling met corticosteroïden langzaam afgebouwd moet worden.

Profylactische behandelingen:

- Start in principe tevens direct met osteoporose profylaxe: Fosamax 1x/week 70mg + Calcichew D3 500mg/800IE 1dd. Bij gebruik > 20 mg prednison per dag voeg cotrimoxazol 480mg 1dd toe. Overweeg maagbeschermer.

Effect evalueren:

- Evalueer effect na minstens 4 weken.
- Indien na 3 maanden geen effect, kan behandeling afgebouwd en/of gestopt worden en overgegaan worden op (IVIg of) plasmaferese.

Onderhoudsbehandeling

- Advies: bouw corticosteroïd behandeling langzaam af in maanden tot een jaar.
- Langdurige behandeling met corticosteroïden kan (ernstige) lange-termijn bijwerkingen geven (zie hierboven).
- Indien langdurig hoge doseringen corticosteroïden nodig zijn, veel last van bijwerkingen, of een matig effect: overweeg toevoegen immuunmodulatie⁷ (zie Flowchart 2). De dosering corticosteroïden kan op deze manier mogelijk verlaagd worden.

4 Plasmaferese (plasma exchange = PE)

Algemene informatie over plasmaferese

- PE is de **derde behandelkeuze** bij CIDP.
- PE is een effectieve en relatief veilige behandeling voor CIDP. Echter, PE is een intensieve behandeling die tijdelijk effect heeft. Tevens zijn er praktische overwegingen; het is minder makkelijk beschikbaar en er is noodzaak tot goede vasculaire toegang bij patiënt.
- PE wordt overwogen indien er onvoldoende respons op IVIg en/of corticosteroiden is of indien er (relatieve) contra-indicaties bestaan voor IVIg en/of corticosteroiden bestaan.

Inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling

Starten inductiebehandeling:

- Start inductie bijv. met 5 maal PE in 2 weken tijd.

Onderhoudsbehandeling:

- Het interval van PE moet op individuele basis besloten/aangepast worden.
- Immunomodulatie kan overwogen worden om de frequentie van PE te verminderen.

5 Objectieveerbare behandelrespons

Onder een objectieveerbare behandelrespons, d.m.v. vergelijking beoordelingsmaten vóór en ná start behandeling, wordt gezien:

- MRC sum-score (0-60): ≥ 4 punten bij symmetrische presentaties
 - Handknijpkracht middels Martin Vigorimeter (0-160kPA): ≥ 8 kPA [15]
 - I-RODS (0-48): ≥ 4 punten
 - INCAT (0-10): ≥ 1 punt
- Indien geen/onvoldoende behandelrespons, heroverweeg iedere keer de diagnose CIDP (bijv. auto-immuun nodopathie).
 - Indien er verbetering/goede behandelrespons is, bepaal of er gestart moet worden met onderhoudsbehandeling IVIg², corticosteroiden³ of plasmaferese⁴.

⁶ Alternatieve inductiebehandelingen moeten alleen overwogen worden indien er onvoldoende respons is/patiënten refractair zijn op de bewezen effectieve behandelingen (IVIg, corticosteroiden, plasmaferese) door actieve ziekte (niet door axonale schade), bij patiënten waarbij de diagnose CIDP nog steeds waarschijnlijk is. De evidence hiervoor is laag, dus overleg dit altijd eerst met een NMZ-staf lid. Behandeloptyes zijn: Rituximab, Cyclofosfamide en Ciclosporine (cave toxiciteit). Case-studies suggereren dat Rituximab effectief kan zijn bij patiënten met (para)nodale antistoffen na het falen van corticosteroiden of IVIg.

⁷ Er kan overwogen worden immuunmodulatie toe te voegen indien er langdurig hoge doseringen van IVIg of corticosteroiden nodig zijn en/of de patiënt veel last heeft van bijwerkingen, indien er een matig effect is van de behandeling, of om de frequentie van plasmaferese te verminderen. De evidence hiervoor is laag, dus overleg dit altijd eerst met een NMZ-staf lid. Behandeloptyes zijn: Azathioprine, Ciclosporine of Myofenolaat.

⁸ Indien er goede respons is op behandeling en de patiënt stabiel is, kan er om overbehandeling te voorkomen, en gezien CIDP een wisselend beloop heeft waarin ook spontane remissies optreden, besloten worden om de eerste 2-3 jaar elke 6-12 maanden, en vervolgens elke 1-2 jaar de behandeling af te bouwen en indien mogelijk te staken (ziekte in remissie). Indien er tijdens het afbouwen of staken objectieveerbare achteruitgang optreedt én er sprake lijkt te zijn van actieve ziekte, herstart de onderhoudsbehandeling, meestal in dezelfde dosering als vóór start afbouw.

⁹ Indien er een partiële verbetering is op behandeling, er end-of-dose klachten zijn, of achteruitgang plaatsvindt, overweeg of de dosering van de onderhoudsbehandeling verhoogd kan worden. De frequentie van behandeling kan ook verhoogd worden, of behandelingen kunnen gecombineerd worden.

Referenties

1. Van den Bergh, P.Y.K., et al., *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision*. J Peripher Nerv Syst, 2021. **26**(3): p. 242-268.
2. Merkies, I.S., et al., *Assessing grip strength in healthy individuals and patients with immune-mediated polyneuropathies*. Muscle Nerve, 2000. **23**(9): p. 1393-401.
3. van Nes, S.I., et al., *Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies*. Neurology, 2011. **76**(4): p. 337-45.
4. Hughes, R., et al., *Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Ann Neurol, 2001. **50**(2): p. 195-201.
5. Lehmann, H.C., D. Burke, and S. Kuwabara, *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(9): p. 981-987.
6. Bunschoten, C., et al., *Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Lancet Neurol, 2019. **18**(8): p. 784-794.
7. Broers, M.C., et al., *Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuroepidemiology, 2019. **52**(3-4): p. 161-172.
8. Allen, J.A. and R.A. Lewis, *CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit*. Neurology, 2015. **85**(6): p. 498-504.
9. Broers, M.C., et al., *Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Eur J Neurol, 2021. **28**(6): p. 2065-2073.
10. Telleman, J.A., et al., *Ultrasound scanning in the diagnosis of peripheral neuropathies*. Pract Neurol, 2021. **21**(3): p. 186-195.
11. Iijima, M., et al., *Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1471-5.
12. Kuitwaard, K., et al., *Intravenous immunoglobulin response in treatment-naive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(12): p. 1331-6.
13. Latov, N., et al., *Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Arch Neurol, 2010. **67**(7): p. 802-7.
14. Kuitwaard, K., et al., *Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Eur J Neurol, 2021. **28**(1): p. 286-296.
15. Vanhoutte, E.K., et al., *Vigrometer grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study*. Eur J Neurol, 2013. **20**(5): p. 748-55.

Bijlage 1. Auto-immuun (para)nodopathiën

Auto-immuun (para)nodopathiën omvat een groep van aandoeningen/fenotypen waarbij patiënten antistoffen hebben tegen de membraanproteïnen op of rondom de knoop van Ranvier, namelijk tegen contactin-1 (CNTN1), contactin-associated protein-1 (Casp1), paranodaal neurofascin 155 (NF155) en nodaal neurofascin 140/186 (NF140/186) (Tabel 1). [6]

Het klinisch beeld kan erg lijken op CIDP, waardoor onderscheid tussen CIDP en auto-immuun (para)nodopathiën lastig kan zijn. Patiënten met auto-immuun (para)nodopathiën presenteren zich veelal met subacute onset van symmetrische distale (en proximale) spierzwakte, met een (sensore) ataxie en tremor (Zie ook CIDP richtlijn Red flags uit Tabel 2 en de Tabel hieronder voor verschil in presentatie tussen de verschillende fenotypes). Bij patiënten met een auto-immuun nodopathie kunnen er bij EMG onderzoek aanwijzingen worden gevonden voor demyelinisatie. Pathologisch onderzoek toont echter geen duidelijke demyelinisatie. Gezien de aanwezigheid van de bovenbeschreven specifieke antistoffen en de veelal slechte respons op immunotherapie vallen auto-immuun nodopathiën sinds de nieuwe EAN/PNS richtlijn niet meer onder CIDP. Derhalve moet er bij patiënten die zich presenteren met bijpassende klachten, of indien er geen (evidente) verbetering is na IVIg, de (para)nodale antistoffen bepaald worden.

Tabel 1 Auto-immuun (para)nodopathiën, aangepast van Bunschoten et al. [6]

| (Para)nodale Antistoffen | Klinische symptomen | Distributie van symptomen | Behandelrespons | Mimics en extra informatie |
|--------------------------|--|--------------------------------------|---|--|
| NF155 | Subacute ernstige onset rond 25 jaar oud; motoor > sensor; sensor ataxie; tremor | Symmetrisch; distaal > proximale | Slechte respons op IVIG; partiele respons op corticosteroïden; potentieel goede respons op plasmaferese | Zijn ook gedetecteerd in andere perifere zenuw systeem aandoeningen (zoals Guillain-Barré Syndroom, genetische neuropathieën) NF-155 antistoffen zijn geassocieerd met HLA-DRB15 allelen. |
| CNTN1 | Subacute ernstige onset rond 25 jaar oud; motoor > sensor; sensor ataxie; tremor | Symmetrisch; proximale en distaal | Slechte respons op IVIG; partiele respons op corticosteroïden; potentieel goede respons op rituximab | Guillain-Barré Syndroom; motore neuropathieën; motor neuron disease; zenuwgeleidings-onderzoek kunnen vroege verschijnselen van axonale betrokkenheid laten zien |
| CASPR1 | Subacute ernstige onset; motoor>sensor; neuropathische pijn | Symmetrisch; distaal > proximale | Slechte respons op IVIG; potentieel goede respons op rituximab | Pijnlijke neuropathieën (bijv. vasculitis) |
| NF140 en NF186 * | Subacute onset; motoor en sensor; sensor ataxie, soms hersenzenuwbetrokkenheid | Symmetrisch | Partiële respons op IVIG en corticosteroïden; potentieel goede respons op rituximab | Atactische neuropathieën; Bijkomende auto-immuun aandoeningen *NB. NF140/186 zullen waarschijnlijk in de loop van 2022 in het Erasmus MC te bepalen zijn, maar de precieze toegevoegde waarde hiervan is nog niet geheel duidelijk. |

Bijlage 2. EMG CIDP Protocol

Doel:

Waarschijnlijkheid diagnose CIDP vergroten door aantonen demyelinisatie. Eventueel nadere differentiatie in CIDP varianten ((overwegend) motore CIDP, (overwegend) sensore CIDP, distale CIDP, multifocale CIDP (MADSAM)).

Altijd EMG NA opwarmen ($\geq 30^\circ\text{C}$ benen en $\geq 33^\circ\text{C}$ armen).

De (verdenking op een) specifieke klinische CIDP variant en de bevindingen gedurende het onderzoek bepalen mede de uitgebreidheid van het EMG (zie verderop voor klinische varianten en EMG vereisten per variant).

Protocol:

Zenuwgeleidingsonderzoek

- Motorisch geleidingsonderzoek:
 - Bij voorkeur minimaal 4 motore zenuwen; bijv: n. peroneus, n. tibialis post, n. medianus en n. ulnaris (stimuleren tot Erb, inclusief F-waves. Optioneel H-reflex m. soleus)*
 - Als aan onderstaande demyelinisatie kenmerken voldaan wordt: dan kan men stoppen met het geleidingsonderzoek. In alle andere gevallen: motorisch geleidingsonderzoek uitbreiden (bijvoorbeeld extra armzenuwen of meer proximale zenuwen (bij lage amplitudes))
- Sensibel geleidingsonderzoek:
 - Bij voorkeur minimaal 4 sensibele zenuwen; bijv: n. medianus (stimuleren t/m elleboog), n. ulnaris (stimuleren t/m proximale elleboog), n. radialis en n. suralis#
- Optioneel naaldonderzoek (om secundaire axonale schade aan te tonen):
 - M. tib. ant (tenzij aanwijzingen voor drukneuropathie in desbetreffende zenuw; evt. tevens m. interosseus dorsalis I)

*bij vraagstelling puur sensore CIDP wordt onderzoek van minimaal **4** motore zenuwen vereist.

#bij vraagstelling (mogelijk) puur motore CIDP minimaal **4** sensibele zenuwen meten.

Demyelinisatie criteria CIDP (volgens EFNS):

Criteria motorisch geleidingsonderzoek

1) Zeer ondersteunend voor demyelinisatie:

Minimaal één van onderstaande:

- a. DML $\geq 150\%$ ULN in ≥ 2 zenuwen (CAVE drukneuropathie zoals CTS, TTS, Guyon)
- b. mNCV $\leq 70\%$ van lower limit of normal (LLN) in ≥ 2 zenuwen
- c. minimale F-wave latentie $\geq 120\%$ van ULN in ≥ 2 zenuwen (Als distale CMAP amplitude $< 80\%$ LLN, dan minimale F-wave latentie van $\geq 150\%$ aanhouden)
- d. Afwezige F-waves in ≥ 2 zenuwen (als distale CMAP amplitude $\geq 20\%$ LLN) én ander demyelinisatie kenmerk in ≥ 1 andere zenuw^s
- e. Motore geleidingsblokkade* (afname proximale CMAP amplitude $\geq 30\%$ t.o.v. distale CMAP amplitude, als distale CMAP amplitude $\geq 20\%$ LLN) in ≥ 2 zenuwen of in 1 zenuw én ander demyelinisatie kenmerk in ≥ 1 andere zenuw (m.u.v. afwezige F-waves)
- f. Abnormale temporele dispersie# (duur proximale negatieve CMAP $\geq 130\%$ duur distale negatieve CMAP) in ≥ 2 zenuwen
- g. Verlengde duur distale CMAP amplitude (interval tussen begin van de negatieve piek en terugkeer naar basislijn van de laatste negatieve piek) in ≥ 1 zenuw én ander demyelinisatie kenmerk in ≥ 1 andere zenuw (n. medianus > 8.4 ms, ulnaris > 9.6 ms, n. peroneus > 8.8 ms, n. tibialis post > 9.2 ms)

2) Enigszins ondersteunend voor demyelinisatie:

Zoals bij (1) maar alleen in 1 zenuw

§ Elke zenuw die voldoet aan 1 van de criteria (a–g).

* n. tibialis uitgezonderd

minimaal 100 % in n. tibialis

NB1: demyeliniserende kenmerken op bekende compressieplaatsen worden niet meegenomen in bovenstaande criteria.

NB2: Tussen punt van Erb en de pols is minimaal 50% CMAP amplitude afname nodig om te spreken over een geleidingsblokkade in de n. medianus en n. ulnaris thv punt van Erb.

NB3: sluit een Martin-Gruber anastomose uit wanneer er een mogelijke geleidingsblokkade van de n. ulnaris in de onderarm wordt gevonden.

NB4: sluit co-stimulatie van de n. ulnaris t.h.v. de pols uit wanneer er een mogelijke geleidingsblokkade van de n. medianus in de onderarm wordt gevonden.

NB5: Als distale CMAP amplitudes sterk verlaagd zijn (< 1mV), dan moet er afgeleid worden van meer proximale spieren.

Criteria sensibel geleidingsonderzoek

1. CIDP en CIDP varianten (m.u.v. sensore CIDP)

- Sensore geleidingsafwijkingen (verlengde distale latentie, of verlaagde SNAP amplitude, of verlaagde sNCV) in 2 zenuwen.

2 Sensore CIDP:

- sNCV < 80% LLN (als SNAP amplitude > 80% LLN) of < 70% LLN (als SNAP amplitude < 80% LLN) in minimaal 2 zenuwen (medianus, ulnaris, radialis, suralis), of
- sural sparing patroon (abnormale medianus (alleen indien geen CTS) of radialis SNAP met normale suralis SNAP)

Tabel 1. EMG vereisten bij verschillende CIDP varianten

| Typische CIDP | |
|---|--|
| <p>Typische CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen. <p>Possible typische CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; Afwijkend motorisch geleidingsonderzoek wat niet voldoet aan de CIDP criteria in 1 zenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen (+ objectieve verbetering na behandeling + 1 ander ondersteunend criterium) | |
| Distale CIDP | Multifocale of focale CIDP |
| <p>Distale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 armzenuwen + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; <p>Possible distale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 armzenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 1 zenuw; of criteria motorisch geleidingsonderzoek alleen in 2 beenzenuwen + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen | <p>Multifocale of focale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; of <p>Possible multifocale of focale CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen; Focale CIDP die voldoet aan de klinische criteria + criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 1 zenuw |
| Motore CIDP | Sensore CIDP |
| <p>Motore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + normaal sensibel geleidingsonderzoek in 4 zenuwen <p>Possible motore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw + normaal sensibel geleidingsonderzoek in 4 zenuwen <p>Overwegend motore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuw + criteria (1) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen | <p>Possible sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria (2) sensibel geleidingsonderzoek + normaal motorisch geleidingsonderzoek in minimaal 4 zenuwen <p>Overwegend sensore CIDP</p> <p>Overwegend sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 2 zenuwen + criteria (2) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen <p>Possible overwegend sensore CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> Criteria motorisch geleidingsonderzoek in 1 zenuw of afwijkingen motorisch geleidingsonderzoek (niet voldoende aan de criteria) in 2 zenuwen + criteria (2) sensibel geleidingsonderzoek in 2 zenuwen |

Bijlage 3. Normaalwaarden knijpkracht Vigorimeter [2]

Table 2. Normal values for quantitative GS assessment with the Vigorimeter for both hands in healthy subjects (kPa).

| Age (yr) | Males | | Females | |
|----------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 0.05 Quantile values per age span | Median values per age span | 0.05 Quantile values per age span | Median values per age span |
| 5–9 | 42 | 53 | 38 | 48 |
| 10–14 | 59 | 95 | 53 | 73 |
| 15–19 | 72 | 122 | 63 | 90 |
| 20–24 | 89 | 146 | 72 | 106 |
| 25–29 | 101 | 154 | 76 | 112 |
| 30–34 | 110 | 153 | 76 | 112 |
| 35–39 | 115 | 148 | 76 | 109 |
| 40–44 | 115 | 141 | 74 | 104 |
| 45–49 | 111 | 134 | 73 | 98 |
| 50–54 | 105 | 126 | 71 | 92 |
| 55–59 | 94 | 116 | 67 | 84 |
| 60–64 | 83 | 106 | 63 | 76 |
| 65–69 | 74 | 97 | 58 | 71 |
| 70–74 | 66 | 91 | 54 | 67 |
| 75–79 | 57 | 82 | 48 | 63 |
| 80–84 | 50 | 75 | 43 | 59 |
| ≥85 | 37 | 64 | 35 | 54 |

Bijlage 4. I-RODS [3]

Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)

Deze vragenlijst gaat over dagelijkse activiteiten in relatie tot uw gezondheid.

Met behulp van deze gegevens wordt bekeken hoe CIDP uw dagelijkse activiteiten beïnvloedt. Beantwoord elke vraag door het antwoord met een kruisje te markeren. Bij elke vraag dient u slechts één kruisje aan te geven. Als u niet zeker weet hoe u een vraag moet beantwoorden, geef dan het best mogelijke antwoord.

- Als u ergens hulp bij nodig heeft of er een hulpmiddel voor gebruikt, vul dan in "met moeite uitvoerbaar"

| | ACTIVITEITEN | Moeilijkheid bij het uitvoeren van deze activiteiten | | |
|----|--|--|------------------------|-----------------------|
| | | 0 | 1 | 2 |
| | Kunt u: | Niet uitvoerbaar | Met moeite uitvoerbaar | Makkelijk uitvoerbaar |
| 1 | Bukken en iets oppakken | | | |
| 2 | Langdurig staan, bijv. enkele uren | | | |
| 3 | Één trap oplopen | | | |
| 4 | Rennen | | | |
| 5 | Buiten lopen: tot maximaal één km | | | |
| 6 | Lopen met omzeilen van obstakels | | | |
| 7 | Dansen | | | |
| 8 | Met het openbaar vervoer reizen | | | |
| 9 | Een slot dichtdraaien | | | |
| 10 | Een zwaar voorwerp dragen en neerzetten | | | |
| 11 | Een stoel verschuiven | | | |
| 12 | Een voorwerp (bijvoorbeeld een bal) vangen | | | |
| 13 | Uw bovenlijf wassen | | | |
| 14 | Uw onderlijf wassen | | | |
| 15 | Een douche nemen | | | |
| 16 | Uw tanden poetsen | | | |
| 17 | Naar toilet gaan/op toilet zitten | | | |
| 18 | Uw bovenlijf aankleden | | | |
| 19 | Eten | | | |
| 20 | Afwassen | | | |
| 21 | Een boterham klaarmaken | | | |
| 22 | Boodschappen doen | | | |
| 23 | Naar de huisarts gaan | | | |
| 24 | Een boek/krant lezen | | | |

Patiëntcode: _____

Datum: _____ (dd-mm-yyyy)

Bijlage 5. INCAT Disability Scale (Engelse versie) [4]

Arm disability

0 = No upper limb problems

1 = Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips *and* buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; and handling small coins

2 = Symptoms, in one arm or both arms, affecting but not preventing any of the above-mentioned functions

3 = Symptoms, in one arm or both arms, preventing one or two of the above-mentioned functions

4 = Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible

5 = Inability to use either arm for any purposeful movement

Leg disability

0 = Walking not affected

1 = Walking affected, but walks independently outdoors

2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors

3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors

4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help

5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

Overall disability = Sum of arm and leg disability

Toelichting:

- Affected = patiënt ondervindt hinder bij het uitvoeren van de beschreven handeling, maar dit lukt nog wel zelfstandig (in aangepaste vorm of met gebruik van hulpmiddelen).
- Prevented = patiënt kan de beschreven handeling niet zelfstandig uitvoeren.