

Monofilamenten voor de diagnose van perifere neuropathie?

- **Klinische vraag** Is het gebruik van monofilamenten voldoende accuraat voor de diagnose van perifere neuropathie?
- **Achtergrond** Verschillende elektrofysiologische testen kunnen gebruikt worden om neuropathie op te sporen. Deze onderzoeken zijn vaak complex, arbeidsintensief en duur wat hun toepasbaarheid in de eerste lijn bemoeilijkt. Klinische testen zoals het gebruik van een monofilament, zijn daarentegen goedkoop en betrekkelijk eenvoudig uit te voeren. Hun toepassing wordt in verschillende richtlijnen aanbevolen voor de vroegtijdige detectie van (beginnende) perifere neuropathie bij patiënten met verder 'normale' voeten.

Duiding

G. Hans

Referentie

Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, et al. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic overview. *Ann Fam Med* 2009;7:555-8.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (tot juni 2007)
- gezocht op: monofilamenten, perifere neuropathie, diagnostische onderzoeken.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: perifere neuropathie van de voet, 5.07/10-g monofilament als indextest, zenuwgeleidingsonderzoek als referentietest
- 173 mogelijke studies geïdentificeerd, slechts drie studies door twee onderzoekers behouden
- kwaliteit van de studies onderzocht door middel van **QUADAS**-lijst (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)

Bestudeerde populatie

- de drie behouden studies hadden betrekking op patiënten met diabetische neuropathie.

Uitkomstmeting

- indextest: 5.07/10-g monofilament
- referentietest: zenuwgeleidingsonderzoek
- primaire uitkomstmaten: sensitiviteit en specificiteit, **positieve (LR+) en negatieve (LR-) likelihoodratio**.

Resultaten

- geen meta-analyse mogelijk wegens belangrijke verschillen in het uitvoeren van de indextest en relevante verschillen in de drempelwaarden voor afwijkingen in zenuwgeleiding
- primaire uitkomstmaten voor de monofilamenttest:
 - ~ sensitiviteit varieert tussen 0,41 en 0,93
 - ~ specificiteit varieert tussen 0,68 en 1,00
 - ~ LR+ varieert tussen 2,4 en 16,5
 - ~ LR- varieert tussen 0,07 en 0,61.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het frequente gebruik van monofilamenttesten, weinig kan besloten worden over de accuraatheid ervan voor de opsporing van neuropathie ter hoogte van voeten die geen ulceraties vertonen. Omdat de monofilamenttest wordt aanbevolen in heel wat richtlijnen, moet bij de evaluatie ervan vooral gekeken worden naar een optimaal gebruik en een duidelijke definitie van de drempelwaarden. De auteurs raden dan ook af om de diagnose van perifere neuropathie uitsluitend te stellen op basis van een monofilamenttest.

Financiering: de Nederlandse Vereniging voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw), die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenconflicten: geen aangegeven

1. Feng Y, Schösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50:675-82.
2. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications* 2005;19:47-53.
3. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, et al. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci* 2003;18:103-7.
4. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007;100:65-86.
5. Thomson MP, Potter J, Finch PM, Paisley RB. Threshold for detection of diabetic peripheral sensory neuropathy using a range of research grade monofilaments in persons with type 2 diabetes mellitus. *J Foot Ankle Res* 2008;1:9.
6. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Cent. WVVH/VDV, 2005.

Methodologische beschouwingen

Volgens de auteurs was de literatuurzoektocht voldoende uitgebreid. Naar recentere studies werd echter niet gezocht (inclusie enkel tot midden 2007). De auteurs excludeerden een groot aantal studies waarbij men monofilamenten met andere diktes (met een grotere buigkracht) gebruikte en/of andere lichaamsdelen dan de voeten onderzocht. Voor het overige bevat de publicatie geen verdere details waarom bepaalde publicaties uitgesloten zijn. Hierdoor kunnen we de juistheid van de selectie niet controleren. Voor de kwalitatieve beoordeling van de geïncludeerde studies gebruikten de auteurs een gevalideerde checklijst. De meest gebruikte monofilamenten in de praktijk hebben een dikte van 4.17, 5.07 en 6.10 (wat overeenstemt met een buigkracht van resp. 1, 10 en 75 gram). De auteurs kozen als indextest het monofilament met een dikte van 5.07 omdat, op basis van eerder onderzoek, deze test het meest gevoelig bleek om sensorieel verlies vast te stellen. Ondanks deze afgrenzing blijft de indextest heterogeen, want het aantal testplaatsen varieerde van 1 tot 10 naargelang de studie. Er was evenmin een duidelijk gedefinieerde referentietest in deze meta-analyse. Ten slotte vertoonden alle geïncludeerde studies methodologische beperkingen die konden aanleiding geven tot een valse verhoging van de sensitiviteit en de specificiteit.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs includeerden uiteindelijk slechts drie studies, uitsluitend bij patiënten met diabetes mellitus. Diabetische polyneuropathie vertoont een zeer specifieke pathofysiologie, die zeker niet representatief is voor andere perifere neuropathische pijnsyndromen. Dat is door de auteurs niet duidelijk vermeld. Alleen bij diabetische polyneuropathie is er namelijk sprake van een snelle evolutie naar uitgesproken symmetrische hypo- tot volledige anesthesie in de distale lichaamsdelen. In andere perifere neuropathieën is er vaak langdurig sprake van positieve sensorieële symptomen (zoals hyperalgesie, hyperpathie of allodynie) of een combinatie van negatieve en positieve sensorieële symptomatologie. De resultaten van deze systematische review veralgemenen naar alle types van perifere neuropathie is dan ook niet correct. De toepassing van monofilamenten is bovendien veel ruimer dan alleen detectie van verhoogde drempelwaarden bij diabetici met een sensorieële polyneuropathie.

Wat verder opvalt bij de resultaten is de zeer sterke spreiding van de likelihoodratio's tussen de verschillende studies. Dat heeft waarschijnlijk te maken met de belangrijke klinische heterogeniteit. Het is bovendien niet duidelijk of monofilamenten geëvalueerd werden voor screening, case-finding of diagnostiek. Ten slotte vond er maar één studie met slechts 37 patiënten plaats in de eerste lijn.

Andere studies

In de huidige literatuur bestaat er grote onduidelijkheid over de diagnostische waarde van monofilamenten. Dat is ondermeer het gevolg van de grote verscheidenheid in beschikbare diktes en de grote verschillen in aantal testplaatsen. Verschillende auteurs hebben suggesties gedaan om de diagnostische waarde van de monofilamenttest te verhogen. Zo stellen sommige auteurs voor om de monofilamenttest uit te voeren op drie welomschreven locaties op de voet (plantaire zijde van de grote teen, 1^e en 5^e metatarsaalkop)¹. Naast een nog niet gespecificeerde uitvoering van de test, blijft het tot op heden nog altijd onduidelijk welke monofilamenten nu gebruikt dienen te worden^{2,3}. De auteurs van een ander overzichtsartikel hebben aangetoond dat de 5.07 monofilamenttest het optreden van ulceraties bij diabetici op een significante manier kan voorspellen⁴. In een andere studie is dan weer aangetoond dat bij normale personen het 6-gram monofilament overeenstemt met de normale sensorieële detectiewaarde⁵. Deze auteurs beschouwden de onmogelijkheid om een dergelijke stimulus waar te nemen als indicatie van een deterioratie van de sensorieële perceptie. Deze detectiedrempelwaarden blijken echter nogal wat interindividuele verschillen te vertonen. Er wordt dan ook voorgesteld om eerder een gradatie van stimulaties te hanteren, bestaande uit 6-, 8- en 10-gram stimulaties. Dat systeem zou tevens gebruikt kunnen worden bij patiënten met type 2-diabetes. Deze stimulaties verschillen wel duidelijk van de stimulaties in de studies van de hier besproken systematische review.

Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica geeft de instructie om diabetische neuropathie bij patiënten met diabetes mellitus type-2 systematisch op te sporen in het kader van de preventie van diabetische voet (niveau 1)⁶. Naast een uitgebreide anamnese voor neurologische uitvalsverschijnselen beveelt men het gebruik van de monofilamenttest aan. Verder is er ook een jaarlijkse inspectie van de voeten met evaluatie van statiekafwijkingen en de perifere arterieële circulatie aanbevolen om het diabetische voetrisico goed te kunnen inschatten. Het resultaat van de monofilamenttest is in belangrijke mate afhankelijk van de kwaliteit van de uitvoering en de exacte lokalisatie(s) van de uitgevoerde mechanische stimulatie. Deze aanbeveling schuift het monofilament van 10 g naar voor. Bij het testen richt men zich op de gevoeligheid van de plantaire zijde van de voet ter hoogte van de grote teen en van metatarsaalkop 1 en 5. De resultaten van de hier besproken systematische review tonen aan dat het nut van het monofilament voor de opsporing van diabetische neuropathie in de eerste lijn onvoldoende onderbouwd is. De resultaten van deze test dienen dan ook met grote omzichtigheid geïnterpreteerd te worden en aangevuld te worden met andere (technische) onderzoeken.

● Besluit Minerva

Deze systematische review van drie heterogene studies, zonder mogelijkheid van meta-analyse, toont aan dat het monofilament 10-g onvoldoende accuraat is om bij patiënten met diabetes, diabetische neuropathie van de onderste ledematen op te sporen. De systematische review laat niet toe om iets te besluiten over andere testen, noch over andere vormen van neuropathie.

