

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/130 Entwicklungsstufe: 1

## Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

# Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden

## Was gibt es Neues?

- Amantadin war in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Fatigue nach Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nicht wirksam (↓) (Garssen et al. 2006).
- Im Vergleich von Plasmapherese, Immunadsorption und IVIG ergab sich in einer retrospektiven Studie bezüglich des Outcomes bei GBS kein Unterschied (⇔) (Seta et al. 2005).
- Die Kombination von Methylprednisolon und hochdosiertem intravenösem Immunglobulin (IVIG) ergibt bei GBS keinen Vorteil gegenüber IVIG allein (↓) (van Koningsveld et al. 2004).
- In der bislang größten randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Überlegenheit von IVIG gegenüber Placebo bei chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) über einen Zeitraum von einem Jahr dokumentiert (↑) (Hughes et al. 2008).
- Patienten mit nur "wahrscheinlicher" CIDP nach INCAT-Kriterien profitieren von einer Immuntherapie ebenso wie Patienten mit gesicherter CIDP (↑) (Chan et al. 2006).
- Ein Cochrane Review zur Behandlung der IgG- und IgA-Gammopathie-assoziierten Neuropathie identifizierte eine Studie, die einen moderaten Effekt der Plasmapherese über einen kurzen Zeitraum belegte (↑) (B) (Allen et al. 2007).
- Für die IgM-assoziierte Neuropathie konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 35 Patienten unter Therapie mit intermittierendem Cyclophosphamid plus Prednison nach 6 Monaten keine Verbesserung in den klinischen Skalen, aber eine mäßige Besserung der Muskelkraft und Sensibilität nachgewiesen werden (⇔) (B) (Niermeijer et al. 2007).
- In einer offenen Studie mit Rituximab zeigte sich bei Patienten mit anti-MAG-positiver IgM-assoziiierter Neuropathie eine Besserung besonders bei Patienten mit mäßig erhöhten Antikörpertitern (⇔) (B) (Benedetti et al. 2007).
- Eine Hochdosis-Therapie mit Rituximab kann laut einer offenen Studie weitere Verbesserungen bei anti-MAG-positiver Neuropathie erreichen (⇔) (Renaud et al. 2006).
- In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 28 Patienten konnte keine signifikante Einsparung von IVIG bei Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) durch Mycophenolatmofetil erreicht werden (↓) (B) (Piepers et al. 2007).
- In einer kleinen, offenen prospektiven Studie konnte keine signifikante Einsparung von IVIG bei Patienten mit MMN durch Rituximab erreicht werden (↓) (Gorson et al. 2007).
- Eine retrospektive Analyse von 100 Patienten mit vaskulitischer Polyneuropathie, davon 11 mit isolierter Vaskulitis des PNS, zeigte ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie und eine äußerst niedrige Rückfallrate, wenn das Therapieschema Cyclophosphamid enthielt (↑) (B) (Mathew et al. 2007).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Guillain-Barré-Syndrom (GBS):

- IVIG und Plasmapherese sind in der Behandlung des akuten GBS gleichwertig und besser als Placebo. Beide kombiniert sind nicht besser als jedes allein. Kortikosteroide haben beim GBS keinen Effekt (A).
- Kardiales Monitoring, Kontrollen der Vitalkapazität und die Möglichkeiten der intensivmedizinischen Behandlung sind erforderlich, um potenziell fatale Komplikationen zu verhindern (A).

### Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP):

- In der Akuttherapie der CIDP sind Steroide, IVIG und Plasmapherese während eines Behandlungszeitraums von 6 Wochen gleichwertig (↑↑) (A).
- Für die Dauertherapie gilt, eine möglichst niedrige Dosis/Frequenz der initial erfolgreichen Therapie anzuwenden (B).
- Bei inadäquatem Ansprechen oder hohen Erhaltungsdosen sollten Kombinationstherapien oder zusätzliche Immunsuppressiva angewendet werden (C).

### Paraproteinämische Neuropathien:

- Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) unterscheiden sich im klinischen Bild und im Ansprechen auf Therapie meist nicht von der CIDP und können daher nach den Grundsätzen für CIDP behandelt werden (B).
- Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein sprechen schlechter auf die Standardtherapie der CIDP an. IVIG, Plasmapheresen oder Immunsuppressiva können angewendet werden (B).

- Für die IgM-assoziierte Neuropathie konnte in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie mit 35 Patienten unter Therapie mit intermittierendem Cyclophosphamid (500 mg p. o. tägl. für 4 Tage) plus Prednison (60 mg tägl. für 5 Tage), alle 28 Tage wiederholt, nach 6 Monaten keine Verbesserung in den klinischen Skalen, aber eine mäßige Besserung der Muskelkraft und Sensibilität nachgewiesen werden (⇔) **(B)** (Niermeijer et al. 2007).
- Rituximab war in mehreren offenen Studien bei einem Teil der Patienten mit anti-MAG-Neuropathie mäßig wirksam (⇔) **(B)** (Benedetti et al. 2007, Levine u. Pestronk 1999, Renaud et al. 2006).

#### **Multifokale motorische Neuropathie (MMN):**

- Die Therapie der Wahl bei MMN ist die intravenöse Gabe von hochdosierten humanen Immunglobulinen (IVIg) **(A)**.
- Mycophenolatmofetil scheint keinen weiteren Nutzen zu bringen **(B)** (Piepers et al. 2007).

#### **Vaskulitische Neuropathien:**

- Die vaskulitische Neuropathie als spezifische Organmanifestation der systemischen Vaskulitis wird nach den Grundsätzen der systemischen Vaskulitis behandelt **(C)**. Hier besteht bei rein autoimmuner Genese die Standardtherapie in der Gabe von Kortikosteroiden, kombiniert mit zytostatischen Medikamenten wie z. B. Cyclophosphamid **(A)**. Bei virusbedingten immunkomplexvermittelten Vaskulitiden (z. B. Hepatitis B) muss zusätzlich eine virustatische Therapie gegeben werden.
- Aufgrund der Toxizität von Cyclophosphamid sollte bei Erreichen der Remission, spätestens nach insgesamt 6-12 Monaten, Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt werden **(A)**.
- Die isolierte Vaskulitis der peripheren Nerven (nicht-systemische vaskulitische Neuropathie) sollte mit Kortikosteroiden behandelt werden, bei schwereren Verläufen oder dauerhafter Steroidbedürftigkeit mit weiteren Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin **(C)**.

## 1. Definition des Gesundheitsproblems

Zu den immunvermittelten Neuropathien zählen das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP, chronische Polyneuritis), die paraproteinämischen Neuropathien und die vaskulitischen Neuropathien. Bei letzteren unterscheidet man isolierte Vaskulitiden des PNS (nicht-systemische vaskulitische Neuropathie, NSVN) und Neuropathien bei systemischen Vaskulitiden oder Kollagenosen. Diese Erkrankungen führen unbehandelt zu weitreichenden neurologischen Ausfällen, Behinderung im täglichen Leben sowie Minderung der Lebensqualität und können in schweren Fällen tödlich sein.

Die besonderen Regeln der Cochrane Collaboration sehen vor, dass nur klinische Studien mit Klasse-I- oder Klasse-II-Evidenz herangezogen werden. Demnach entsteht der irrtümliche Eindruck, zahlreiche empirisch seit den 80er Jahren angewandte und in kleineren Fallserien berichtete Therapien seien unwirksam. Dieser Eindruck ist bei seltenen Erkrankungen insofern irreführend, als die fehlende positive Evidenz für eine Wirkung nicht gleichgesetzt werden darf mit nachgewiesener Unwirksamkeit. Diese Therapieformen können also wirksam sein und sollten bei mangelndem Ansprechen auf zugelassene oder als wirksam getestete Medikamente durchaus eingesetzt werden.

Für viele der geprüften Therapieformen ist der "Ascertainment Bias", d. h. die Patientenselektion, eine wichtige Fehlermöglichkeit für Aussagen über wirksame Therapieformen (siehe z. B. Dyck et al. 1985).

## 2. Epidemiologie

Die Inzidenz des GBS wird auf 0,6-2,4 Fälle pro 100000 geschätzt, die der CIDP auf 1-1,9 pro 100000, mit einem Häufigkeitsmaximum von 6,7 pro 100.000 in der Altersgruppe von 70-79 Jahren (Lunn et al. 1999, McLeod et al. 1999). Die Inzidenz der CIDP wird durch Verwendung der ursprünglich zu Forschungszwecken etablierten Definitionskriterien wahrscheinlich unterschätzt. Aufgrund empirischer Schätzungen wird davon ausgegangen, dass bei 21% aller Polyneuropathien mit initial unklarer Ätiologie eine CIDP vorliegen könnte, was 5% aller Polyneuropathien entspräche (Latov 2002). In diesem Zusammenhang ist relevant, dass Patienten mit nur "wahrscheinlicher" CIDP nach INCAT-Kriterien von einer Immuntherapie ebenso profitieren wie Patienten mit gesicherter CIDP (†) (Chan et al. 2006).

Die Inzidenz der MMN wird auf 1-2 pro 100000 geschätzt (Nobile-Orazio 2001). Für die vaskulitischen Neuropathien liegen ebenfalls keine validen epidemiologischen Zahlen vor, die Inzidenz wird auf 2,5-7,5 pro 1.000000 geschätzt, was jedoch nur die Neuropathien bei systemischen Vaskulitiden einschließt (Izquierdo u. Kissel 2007).

## 3. Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Darstellung der Behandlung der akuten und chronischen immunvermittelten Neuropathien. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinien der DGN 2005 (Diener und die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2005).

Diese Leitlinie wendet sich an Ärzte, die im ambulanten Bereich oder in Kliniken Patienten mit Neuropathien betreuen.

## 4. Zusammenfassung der Empfehlungen

### 4.1 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Patienten mit GBS sollen aufgrund der Gefahr der respiratorischen Insuffizienz und von kardialen Arrhythmien in einer Klinik mit Möglichkeit zur intensivmedizinischen Versorgung behandelt werden (Flachenecker et al. 2001). Dies gilt besonders für ältere und multimorbide Patienten (Gold u. Toyka 2007). Die Gefahr der Ateminsuffizienz ist am größten bei Patienten mit rascher Progression und Paresen auch der oberen Extremität. Regelmäßige Kontrollen der Vitalkapazität, des EKGs und der Herzfrequenzvariabilität sind bei schweren Verläufen erforderlich, eine frühzeitige Aufnahme auf einer Intensivstation ist zur Überwachung sinnvoll (Hughes u. Cornblath 2005). Bei eingeschränkt mobilen Patienten ist eine Thromboseprophylaxe erforderlich. Ernährung über nasogastrale oder perkutane Magensonde ist bei Dysphagie erforderlich. Beatmungspflicht besteht bei bis zu 25% der Klinikpatienten. Nach mehr als 14-tägiger nasaler Intubation ist eine Tracheostomie angezeigt. Auf die Prävention nosokomialer Infektionen muss geachtet werden.

Obwohl es sich beim GBS um eine fast immer monophasische und selbstlimitierende Erkrankung handelt, ist die kausale Therapie essenziell, um Komplikationen und Spätfolgen zu limitieren (**A**). Therapien der Wahl sind die Gabe von IVIG oder Plasmapherese (**Tab. 1**), welche als gleichwertig gelten (**A**). Auch im Vergleich von Plasmapherese, Immunadsorption und IVIG ergab sich bezüglich des Outcomes in einer retrospektiven Studie bei GBS-Patienten kein Unterschied (Seta et al. 2005).

Selbst bei optimaler Therapie bleiben in bis zu 50% relevante Behinderungen (Merkies et al. 1999 u. 2003).

**Tabelle 1:** Therapie des Guillain-Barré-Syndroms (GBS)

Medikament / Verfahren	"Evidenz"	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>
IVIG	↑↑	0,4 g/kg KG/d an 5 Tagen	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline Dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen Anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel) Erhöhung des Kreatininspiegels
Plasmapherese	↑↑	5 Plasmaaustausche über 1-2 Wochen	Herzinsuffizienz Akuter Infekt Gerinnungsstörung	Parästhesien Muskelkrämpfe Kardiovaskuläre Komplikationen Anaphylaxie gegen Albumin

<sup>1</sup> Es können jeweils nur die wichtigsten bzw. häufigsten Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet werden (Einzelheiten siehe Fachinformation zu den jeweiligen Medikamenten).

Alle genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung muss erfolgen. Zur Behandlung dieser Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen (Gold u. Toyka 2001, Gross 2000). So muss z. B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Nach DVO-Leitlinie 2007 wird zu Beginn einer längerfristigen Kortikosteroid-Therapie eine DEXA-Osteodensitometrie empfohlen. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3x pro Woche.

Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Männer vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samenspende hingewiesen werden. Eine Ovarprotektion bei jüngeren Frauen sollte ebenfalls versucht werden. Bei Azathioprin müssen Frauen während der gesamten Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach auf ausreichende Kontrazeption achten.

Nach Plasmapherese befinden sich die Patienten nach 4 Wochen in verbessertem Zustand gegenüber Placebo, die Plasmapherese halbiert die Anzahl der Patienten, die beatmungspflichtig werden, und vergrößert die Anzahl der Patienten, die nach einem Jahr wieder ihre volle Kraft erlangt haben (↑↑) (Hughes u. Cornblath 2005, Lehmann et al. 2006, Raphael et al. 2002). Das übliche Regime besteht in 5 Austauschen des 1-1,5-fachen Plasmavolumens über 1-2 Wochen. Die Kosten des Plasmaaustauschs werden durch Verkürzung der intensivmedizinischen und gesamten Behandlungsdauer mehr als kompensiert (Hughes u. Cornblath 2005).

Die Behandlung mit IVIG zeigt bezüglich Behinderung nach 4 Wochen, Dauer der Beatmung, Tod oder bleibender Behinderung keine Unterschiede zur Plasmapherese und kann somit als gleichwertig angesehen werden (↑↑) (Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group 1997, Hughes et al. 2006). Die Entscheidung für Plasmapherese oder IVIG muss nach Verfügbarkeit, Gesamtsituation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden (**C**).

Die Kombination von Plasmapherese und IVIG bringt keinen zusätzlichen Effekt (↓) (Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group 1997).

Kortikosteroide sind beim GBS nicht wirksam (↓), auch nicht in Kombination mit IVIG, allenfalls bei älteren und schwerer betroffenen Patienten (⇒) (van Koningsveld et al. 2004). Eine Rehabilitationsbehandlung ist erforderlich (**C**).

**Tabelle 2:** Therapie der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP)

Medikament / Verfahren	"Evidenz"	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Beachten
Kortikosteroide	↑↑	Prednisolon-Äquivalent 1 mg/kg KG/d oder Pulstherapie mit 250-1000 mg/d an 3-5 Tagen und anschließender Reduktion auf orale Erhaltungsdosis Ziel: in 3-4 Monaten unterhalb der Cushing-Schwelle sein Oder Orale Therapie mit 1 mg/kg KG beginnen	Unbehandelte Infekte Tuberkulose-Anamnese Magen-Darm-Ulzera Schwere Osteoporose Glaukom (relative KI)	Hautatrophie* Gewichtszunahme Stammfettsucht* Steroidakne Verzögerte Wundheilung Osteoporose* Aseptische Knochennekrosen Glaukom* Depressionen Euphorie Erhöhung des Thromboserisikos Diabetes Katarakt	Thromboseprophylaxe Blutzuckerkontrollen Magenschutz Osteoporose-Prophylaxe Osteodensitometrie (DEXA) empfohlen

IVIG	↑↑	0,4 g/kg KG an 5 Tagen, Wiederholung nach 4-6 Wochen unter Versuch der Dosisreduktion und Verlängerung des Intervalls	s. Tab. 1	s. Tab. 1	
Plasmapherese	↑↑	5 Plasmaaustausche über 1-2 Wochen	s. Tab. 1	s. Tab. 1	
Azathioprin	↔	1-3 mg/kg KG, erwünschte Lymphozytensuppression auf 600-1200/µl	Schwere Infekte Schwere Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion Pankreatitis Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol Dosisreduktion auf 25%	Knochenmarkdepression Leukopenie Übelkeit, Erbrechen Leberfunktionsstörungen Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen nach längerer Gabe (6-10 Jahre) erhöht	Wirklatenz 2-6 Monate Blutbild und Leberenzymkontrolle initial 1-2x wöchentlich, ab 9. Woche monatlich
Ciclosporin A	↔	3-5 mg/kg KG/d	Schwere Infekte Maligne Tumoren Nierenfunktionsstörungen Schwerwiegende Lebererkrankungen	Nephrotoxizität (höhere Dosen) Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen nach längerer Gabe erhöht Infektrisiko erhöht Hypertrichose Tremor Müdigkeit Kopfschmerzen Hypertonie	Wirklatenz 2-4 Wochen Blutspiegelkontrolle 12 h nach letzter Einnahme Regelmäßige Blutdruckkontrollen Cave: keine Grapefruit-haltigen Nahrungsmittel
Cyclophosphamid	↔	Pulstherapie: Induktionsschema mit 350 mg/m <sup>2</sup> KO an drei aufeinander folgenden Tagen und dann 600 mg/m <sup>2</sup> KO in Abständen von 6-8 Wochen Oral: 1-2 (-4) mg/kg KG/d	Schwere Infekte Nierenfunktionsstörung Akute hämorrhagische Zystitis	Übelkeit, Erbrechen Alopezie Zystitis Bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom Knochenmarksuppression Hepatotoxizität Sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie	Vor Infusion Bewässerung, Antiemese 4 h vor und nach Infusion Mesna 1 Amp. Kumulative Höchstdosis von 30 g sollte nicht überschritten werden

\* meist nur bei Langzeittherapie

<sup>1</sup> Es können jeweils nur die wichtigsten bzw. häufigsten Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet werden (Einzelheiten siehe Fachinformation zu den jeweiligen Medikamenten).

Alle genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung muss erfolgen. Zur Behandlung dieser Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen (Gold u. Toyka 2001, Gross 2000). So muss z. B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Nach DVO-Leitlinie 2007 wird zu Beginn einer längerfristigen Kortikosteroid-Therapie eine DEXA-Osteodensitometrie empfohlen. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3x pro Woche.

Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Männer vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samenspende hingewiesen werden. Eine Ovarprotektion bei jüngeren Frauen sollte ebenfalls versucht werden. Bei Azathioprin müssen Frauen während der gesamten Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach auf ausreichende Kontrazeption achten.

## 4.2 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

In der Akuttherapie der CIDP sind Steroide, IVIG (0,4 g/kg KG pro Tag über 5 Tage) und Plasmapherese während eines Behandlungszeitraums von 6 Wochen gleichwertig (**Tab. 2**) (↑↑) (**A**) (Van Schaik 2006). Welche dieser Therapien zuerst verwendet werden sollte, hängt von der Verfügbarkeit, der Gesamtsituation des Patienten, den zu erwartenden Nebenwirkungen und den Kosten ab (**C**). Pragmatisch wird daher nach Ausschluss von Kontraindikationen der überall verfügbaren und kostengünstigen Erstbehandlung mit Kortikosteroiden der Vorzug gegeben (**C**). Der Vorteil einer hochdosierten intravenösen Gabe von Kortikosteroiden (250-500 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag über 3-5 Tage) gegenüber einer oralen Behandlung (1 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent/Tag) ist formal nicht belegt, führt aber in experimentellen Studien zur Entzündungsreduktion durch Apoptose. In Analogie zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose wird häufig die hochdosierte Pulstherapie angewendet (**C**). Für die Dauertherapie gilt, eine möglichst niedrige Dosis/Frequenz der initial erfolgreichen Therapie anzuwenden (**B**). Bei Kortikosteroiden bedeutet dies ein Ausschleichen auf eine niedrige Erhaltungsdosis möglichst unter der Cushing-Schwelle, bei IVIG eine Reduktion der Dosis und Verlängerung des Intervalls, bei Plasmapherese eine Verlängerung der Intervalle (**C**). Erste Berichte sprechen für eine vergleichbare Wirkung von subkutanem IgG (Köller et al. 2006), wobei möglicherweise die Dosis gegenüber der intravenösen Gabe reduziert werden kann; dies muss jedoch noch in kontrollierten Studien bestätigt werden (Lee et al. 2008). In der neuesten, bislang umfangreichsten und längsten multizentrischen Therapiestudie mit IVIG bei CIDP (Hughes et al. 2008) wurden in einem innovativen Design zunächst

Responder identifiziert, diese wurden re-randomisiert und ein weiteres halbes Jahr behandelt. 54% der mit IVIG, aber nur 21% der mit Plazebo behandelten Patienten verbesserten sich. In der zweiten Behandlungsperiode erlitten deutlich weniger Patienten unter IVIG eine neuerliche Verschlechterung als die unter Plazebo.

Insbesondere bei Kortikosteroiden, aber auch bei den beiden anderen Therapien sollten bei wesentlichen Restsymptomen oder bei unverträglich hoher Dosierung zusätzlich oder als Dauertherapie allein Immunsuppressiva angewendet werden, um die Dosis/Frequenz der Primärtherapie zu reduzieren (**C**). Hierfür gibt es die meiste Erfahrung mit Azathioprin (Gold u. Toyka 2007, Gorson u. Roper 2003, Köller et al. 2005), allerdings ohne Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien. Alternative Medikamente sind Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Methotrexat und Rituximab, für die jeweils in kleinen, offenen Fallserien mäßige Effekt bei einem Teil der Patienten nachgewiesen wurden (**Tab. 2**) (Hughes et al. 2004, Mehndiratta et al. 2004). Aufgrund der potenziell gefährlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente dürfen sie nur von damit erfahrenen Ärzten oder in Kooperation mit solchen angewendet werden. Bei inadäquatem Ansprechen auf eine der Standardtherapien können Kombinationstherapien aus diesen oder zusätzliche Immunsuppressiva angewendet werden (**C**). Zwei Fallserien sowie klinische Erfahrung lassen ein Ansprechen auf Cyclophosphamid, vor allem als intravenöse Pulstherapie mit 0,6- 1 g/m<sup>2</sup> KO in Intervallen von 4-8 Wochen, als sinnvollen Therapieversuch erscheinen (Gold u. Toyka 2007, Hughes et al. 2004) (**C**). Die autologe Stammzellentransplantation nach kompletter Immunablation ist ein noch in Erprobung befindliches Hochrisikoverfahren für schwere therapieresistente Fälle (Vermeulen u. Van Oers 2002), ebenso die in Einzelfällen als wirksam beschriebene Therapie mit Interferon beta (Gold et al. 2003).

### 4.3 Paraproteinämische Neuropathien

Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein unterscheiden sich im klinischen Bild und im Ansprechen auf Therapie oft nicht von der CIDP und können daher nach den Grundsätzen für CIDP behandelt werden (†) (**B**) (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society 2006). Zu beachten ist, dass auch axonale paraproteinämische Neuropathien auf Immuntherapien ansprechen können und daher von solchen Therapien nicht ausgeschlossen werden sollten (Allen et al. 2007).

Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein sind aus mehreren Gründen separat zu betrachten. Hier ist eine kausale Rolle des Paraproteins in der Verursachung der Neuropathie wahrscheinlicher als bei IgA und IgG, insbesondere wenn anti-MAG-Antikörper vorliegen. Die IgM-assoziierte Neuropathie hat häufig einen charakteristischen Phänotyp mit sehr distal betonter sensomotorischer Beteiligung der Hände und Füße, sehr langsamen Nervenleitgeschwindigkeiten und verlängerten distal motorischen Latenzen (siehe Leitlinie zur Diagnostik von Polyneuropathien). IgM-assoziierte Neuropathien sprechen schlechter auf die Standardtherapie der CIDP an. IVIG, Plasmapheresen oder Immunsuppressiva können angewendet werden (**B**) (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society 2006). Obwohl in einer randomisierten, kontrollierten Studie sowohl IgA- und IgG- als auch IgM-assoziierte Neuropathien auf Plasmapherese ansprechen, war der Effekt bei IgM schlechter (Dyck et al. 1991). Die für IgM bekannte schlechtere Schrankengängigkeit als für IgA und IgG ist theoretisch ein Anhalt dafür, die Plasmapherese länger durchzuführen, aber dafür liegen keine Studienergebnisse vor. Rituximab war in mehreren offenen Studien bei einem Teil der Patienten mit anti-MAG-Neuropathie mäßig wirksam (**B**) (Benedetti et al. 2007, Levine u. Pestronk 1999, Renaud et al. 2006). Die Wirkung kann noch nicht endgültig abgeschätzt werden, die Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien werden erwartet.

Im Falle eines POEMS-Syndroms (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen [skin]) müssen unter hämatoonkologischer Mitbehandlung lokale Bestrahlung, Resektion eines isolierten Plasmozytoms und Melphalan mit Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden (**B**) (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society 2006). Auch hier sind schwere Einzelfälle erfolgreich durch autologe Stammzellentransplantation nach kompletter Immunablation behandelt worden (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society 2006, Dispenzieri et al. 2004).

### 4.4 Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien und Fallserien belegen IVIG als Therapie der ersten Wahl (††) (Umapathi et al. 2005). Patienten mit MMN sollten daher mit IVIG behandelt werden (**A**) (**Tab. 3**). Das übliche Schema besteht in 0,4 g/kg KG alle 4-8 Wochen bzw. bei Anzeichen von Verschlechterung. Entgegen früheren Annahmen spielt das Vorhandensein von Leitungsblocks wahrscheinlich keine Rolle für das Ansprechen auf IVIG (Delmont et al. 2006). Allerdings gibt es primäre und sekundäre Therapieversager auf diese Behandlung, so dass ergänzende oder alternative Immuntherapien nötig sind. Ein Cochrane Review zur immunmodulierenden und immunsuppressiven Behandlung der MMN konnte keine randomisierten, kontrollierten Studien zu diesem Thema identifizieren (Umapathi et al. 2005). In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 28 Patienten konnte keine signifikante Einsparung von IVIG bei Patienten mit MMN durch Mycophenolatmofetil erreicht werden (↓) (Piepers et al. 2007). Die Zusammenstellung der Fallserien zu Cyclophosphamid bei MMN (Umapathi et al. 2005) lässt auf eine Wirksamkeit bei einem Teil der Patienten schließen, mit ähnlicher Effektstärke wie IVIG, jedoch mit erhöhtem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen. Kortikosteroide wirken bei MMN nicht und können Paresen verschlimmern (↓). Für einen Effekt von Plasmapheresen gibt es nur Einzelfallberichte, aber auch hier gibt es Berichte über Verschlechterungen nach Therapie (Umapathi et al. 2005). In Anbetracht der Kosten der IVIG-Behandlung und der Tatsache, dass sich bei manchen Patienten trotz fortgesetzter Therapie eine Progredienz einstellt, ist wiederholt versucht worden, mit zusätzlichen Immuntherapien IVIG einzusparen. Es wurden Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil getestet. Zu Cyclophosphamid gibt es nur Fallberichte und offene Studien ohne sichere Aussage (Umapathi et al. 2005), Mycophenolatmofetil war nicht erfolgreich (↓) (Piepers et al. 2007). In einer kleinen, offenen prospektiven Studie konnte keine signifikante Einsparung von IVIG bei Patienten mit MMN durch Rituximab erreicht werden (↓) (Gorson et al. 2007).

**Tabelle 3:** Therapie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN)

Medikament / Verfahren	"Evidenz"	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>
IVIG	††	0,4 g/kg KG an 5 Tagen	s. Tab. 1	s. Tab. 1

Cyclophosphamid	⇔	s. Tab. 2	s. Tab. 2	s. Tab. 2
-----------------	---	-----------	-----------	-----------

<sup>1</sup> Es können jeweils nur die wichtigsten bzw. häufigsten Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet werden (Einzelheiten siehe Fachinformation zu den jeweiligen Medikamenten).

Alle genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung muss erfolgen. Zur Behandlung dieser Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen (Gold u. Toyka 2001, Gross 2000). So muss z. B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Nach DVO-Leitlinie 2007 wird zu Beginn einer längerfristigen Kortikosteroid-Therapie eine DEXA-Osteodensitometrie empfohlen. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3x pro Woche.

Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Männer vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samenspende hingewiesen werden. Eine Ovarprotektion bei jüngeren Frauen sollte ebenfalls versucht werden. Bei Azathioprin müssen Frauen während der gesamten Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach auf ausreichende Kontrazeption achten.

## 4.5 Vaskulitische Neuropathien

### 4.5.1 Therapie der vaskulitischen Neuropathie bei systemischer Vaskulitis

Die vaskulitische Neuropathie kann als eine spezifische Organmanifestation der systemischen Vaskulitis, in aller Regel bei Kleingefäßvaskulitiden, auftreten und soll dann nach den Grundsätzen der systemischen Vaskulitis und in Kooperation mit internistischen Kollegen behandelt werden (Gross 2000, Gold et al. 2003). Die Therapie richtet sich neben dem Schweregrad der Neuropathie und deren Progredienz insbesondere auch nach den weiteren Organmanifestationen. Die Standardtherapie der schwer verlaufenden organ- oder lebensbedrohenden primären systemischen Vaskulitis besteht in der Gabe von Kortikosteroiden (z. B. Methylprednisolon 1 mg/kg KG/d oder 500-1000 mg/d über 3-5 Tage als initiale intravenöse Pulstherapie), kombiniert mit einem weiteren immunsuppressiven Medikament (z. B. Cyclophosphamid oral 2 mg/kg KG/d oder als i. v. Pulstherapie). Der positive Effekt von Cyclophosphamid allein und in Kombination mit Kortikosteroiden ist bei verschiedenen Formen der primären systemischen Vaskulitis belegt (↑↑) (de Groot et al. 2003), wobei es nur wenige Daten zum Verlauf der Neuropathie unter dieser Therapie gibt. Bei einer Verlaufsbeobachtung von 56 Patienten mit PNP bei Wegenerscher Granulomatose über 19 Monate konnte eine mäßiggradige Besserung der PNP unter Immunsuppression festgestellt werden, wobei der Effekt bei Patienten mit Mononeuritis multiplex deutlicher war als bei Patienten mit distal-symmetrischer Neuropathie (de Groot et al. 2001).

Alternativ zu Cyclophosphamid bei nicht organ- oder lebensbedrohlichen Verläufen kann als Remissionsinduktion Methotrexat (10-25 mg/Woche) gegeben werden, gefolgt von einer weniger aggressiven Therapie zur Remissionserhaltung (↑) (de Groot et al. 2005). Wenn eine Neuropathie die Hauptmanifestation ist, wird die Cyclophosphamid-Pulstherapie bevorzugt, mit einem Induktionsschema mit 350 mg/m<sup>2</sup> KO an drei aufeinander folgenden Tagen und dann 600 mg/m<sup>2</sup> KO in Abständen von 6-8 Wochen (⇔) (Gold u. Toyka 2007). Dieses empirische Protokoll ist nebenwirkungsärmer als die orale Dauergabe und als die hochdosierte Pulstherapie. Aufgrund der Toxizität von Cyclophosphamid wird jedoch ohnehin versucht, nach einem möglichst kurzen Zeitraum von 3-6 Monaten bei Erreichen der Remission, spätestens nach insgesamt 6-12 Monaten, Cyclophosphamid durch Azathioprin oder MTX zu ersetzen. Zur Rezidivprophylaxe bei M. Wegener zeigt sich für Azathioprin verglichen mit Cyclophosphamid keine signifikant erhöhte Rate von Rezidiven (↑) (Jayne et al. 2003). Zum Effekt der Plasmapherese ist die Datenlage uneinheitlich. Die IVIG-Behandlung stellt eine Therapieoption in Kombination mit der oben genannten Basistherapie dar mit guter Wirksamkeit bei 45-75% der Patienten, wie vorläufige Studien bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis und beim Churg-Strauss-Syndrom gezeigt haben (↑) (Gross 2000, Tsurikisawa et al. 2004).

Weitere Therapiemöglichkeiten mit Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil und Leflunomid sind noch nicht ausreichend untersucht. Der Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-) Antagonist Etanercept führte bei M. Wegener in einer kleinen Studie bei der Mehrzahl der Patienten zu einem positiven Effekt und konnte eine Mononeuropathie bei rheumatoider Arthritis bessern (⇔) (Richter et al. 2000), sollte allerdings nicht primär additiv zur Standardtherapie gegeben werden, da dies in einer randomisierten, kontrollierten Studie bezüglich Remissionsinduktion keinen Vorteil ergab (↓) (**B**) (The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group 2005).

### 4.5.2 Therapie der vaskulitischen Neuropathie bei isolierter Vaskulitis des PNS

Die immunsuppressive Therapie der nicht-systemischen vaskulitischen Polyneuropathien wurde in einem Cochrane-Review zusammengefasst (Vrancken et al. 2007). Es konnten nach wie vor keine relevanten randomisierten, kontrollierten Studien identifiziert werden.

Nicht-systemische vaskulitische Neuropathien haben eine günstigere Prognose, so kann zunächst eine Monotherapie mit Kortikosteroiden ausreichend sein (z. B. Methylprednisolon 1 mg/kg KG/d p. o. oder 500-1000 mg/d über 3-5 Tage als initiale intravenöse Pulstherapie (**C**)) (Kissel u. Mendell 1992) (**Tab. 4**). In einer Kohorte von 48 Patienten hatten allerdings diejenigen unter Kombination von Kortikosteroiden und Cyclophosphamid eine höhere Remissionsrate und geringere Behinderung als die Gruppe mit Kortikosteroid-Monotherapie, allerdings bei einer hohen Nebenwirkungsrate (Collins et al. 2003). Eine retrospektive Analyse von 100 Patienten mit vaskulitischer Polyneuropathie, davon 11 mit isolierter Vaskulitis des PNS, zeigte ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie und eine äußerst niedrige Rückfallrate, wenn das Therapieschema Cyclophosphamid enthielt (↑) (**B**) (Mathew et al. 2007). Zur Kortikosteroid-Reduktion und Einsparung kann ein zweites immunsuppressives Medikament eingesetzt werden, z. B. Azathioprin oder Methotrexat (⇔).

Bei therapieresistenten Patienten kann ein Versuch mit IVIG oder Plasmapherese gemacht werden, alternativ mit Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, oder mit TNF-Inhibitoren (⇔) (Collins u. Periquet 2004).

**Tabelle 4:** Therapie der nicht-systemischen vaskulitischen Neuropathie

Medikament / Verfahren	"Evidenz"	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Beachten
Kortikosteroide	↑↑	s. Tab. 2	s. Tab. 2	s. Tab. 2	Langsam reduzieren Umstellen auf alternierende Gabe Azathioprin/Methotrexat zur Dosisreduktion der Kortikosteroide
Cyclophosphamid	↔	s. Tab. 2	s. Tab. 2	s. Tab. 2	
Weitere Medikamente wie bei CIDP					

<sup>1</sup> Es können jeweils nur die wichtigsten bzw. häufigsten Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet werden (Einzelheiten siehe Fachinformation zu den jeweiligen Medikamenten).

Alle genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung muss erfolgen. Zur Behandlung dieser Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen (Gold u. Toyka 2001, Gross 2000). So muss z. B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Nach DVO-Leitlinie 2007 wird zu Beginn einer längerfristigen Kortikosteroid-Therapie eine DEXA-Osteodensitometrie empfohlen. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3x pro Woche.

Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Männer vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samenspende hingewiesen werden. Eine Ovarprotektion bei jüngeren Frauen sollte ebenfalls versucht werden. Bei Azathioprin müssen Frauen während der gesamten Behandlung, Männer während der Behandlung und 6 Monate danach auf ausreichende Kontrazeption achten.

#### 4.6 Symptomatische und supportive Therapie

Die symptomatische Therapie bei Neuritiden besteht in Krankengymnastik (White et al. 2004) (↔), Versorgung mit Hilfsmitteln (z. B. Peronäusschienen, Gehstützen) sowie adäquater Schmerztherapie (siehe auch Leitlinie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen) (C).

Alle oben genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung und Prophylaxe muss erfolgen.

### Clinical Pathway – Immunvermittelte Neuropathien

<b>Basistherapie</b> <input type="checkbox"/> Thromboseprophylaxe <input type="checkbox"/> Krankengymnastik <input type="checkbox"/> Ergotherapie <input type="checkbox"/> Intensivmedizinische Überwachung, z. B. bei GBS	○ GBS	<input type="checkbox"/> Kardiales Monitoring <input type="checkbox"/> Kontrollen der Vitalkapazität <input type="checkbox"/> Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung	<input type="checkbox"/> IVIG 0,4 g/kg/d über 5 Tage oder <input type="checkbox"/> Plasmapherese Cave: Kein Steroideffekt!					
	○ CIDP	○ Leichte neurologische Ausfälle	<input type="checkbox"/> Orale Steroidtherapie	○ Ansprechen auf Steroide	<input type="checkbox"/> Rezidivprophylaxe mit Azathioprin 2–3 mg/kg/d p.o. (Expertenmeinung) <input type="checkbox"/> Blutbildkontrollen bis zur 8. Therapiewoche wöchentlich, danach monatlich			
				○ Kein Ansprechen auf Steroide	<input type="checkbox"/> Diagnose überprüfen. Ggf. Therapieeskalation (siehe unter „schwere neurologische Ausfälle“) nach Nutzen-Risiko-Abwägung			
	○ CIDP	○ Schwere neurologische Ausfälle		<input type="checkbox"/> Steroid-Pulsbehandlung 250–1000 mg/d Prednison-Äquivalent über 3–5 Tage, dann fortführend mit 1–1,5 mg/kg/d Prednison-Äquivalent	○ Ansprechen auf Steroide	<input type="checkbox"/> Rezidivprophylaxe mit Azathioprin 2–3 mg/kg/d p.o. <input type="checkbox"/> Blutbildkontrollen bis zur 8. Therapiewoche wöchentlich, danach monatlich		
					○ Kein oder unzureichendes Ansprechen auf Steroide	1. Wahl: <input type="checkbox"/> IVIG 0,4 g/kg/d über 5 Tage (individuelle Titration der Wirkdosis) oder <input type="checkbox"/> Plasmapherese-Zyklen  2. Wahl: <input type="checkbox"/> Siehe Leitlinien-Text	○ Unzureichendes Ansprechen	<input type="checkbox"/> Cyclophosphamid-Pulstherapie monatlich 0,6–1,0 g/m <sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. über zunächst 6 Monate (Expertenmeinung)
	○ PNP bei MGUS	<input type="checkbox"/> Therapie analog zur CIDP						
○ MMN	<input type="checkbox"/> IVIG 0,4–2 g/kg/d in Intervallen von 2–6 Wochen Cave: mögliche Verschlechterung durch Steroide!	○ Unzureichendes Ansprechen		<input type="checkbox"/> Cyclophosphamid-Pulstherapie monatlich 0,6–1,0 g/m <sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. über zunächst 6 Monate (Expertenmeinung)				
○ Vaskulitische PNP	○ Leichte neurologische Ausfälle	<input type="checkbox"/> Steroid-Pulsbehandlung 250–500 mg/d Prednison-Äquivalent über 3–5 Tage, dann fortführend mit 1–1,5 mg/kg/d Prednison-Äquivalent						
	○ Schwere neurologische Ausfälle	<input type="checkbox"/> Steroid-Pulsbehandlung (s.o.) plus <input type="checkbox"/> Cyclophosphamid-Pulstherapie monatlich 0,6–1,0 g/m <sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. über zunächst 6 Monate oder alternativ <input type="checkbox"/> Methotrexat (10–25mg/Woche)			<input type="checkbox"/> Rezidivprophylaxe mit Azathioprin 2–3 mg/kg/d p.o.			

1. Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD 005376.
2. Benedetti L, Briani C, Grandis M, Vigo T, Gobbi M, Ghiglione E, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:102-107.
3. Chan YC, Allen DC, Fialho D, Mills KR, Hughes RA. Predicting response to treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:114-116.
4. Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003;61:623-630.
5. Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:587-598.
6. de Groot K, Gross WL, Hellmich B. Therapie der primär systemischen Vaskulitiden. *Internist (Berl)* 2003;44:1541-1548.
7. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-2469.
8. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-1221.
9. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, Attarian S, Verschuere A, Uzenot D, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006;67:592-596. vDispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104:3400-3407.
10. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991;325:1482-1486.
11. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173-1176.
12. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:9-19.
13. Flachenecker P, Toyka KV, Reiners K. Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barré-Syndrom. Eine Übersicht zur Diagnostik einer seltenen, aber potenziell lebensbedrohlichen Komplikation. *Nervenarzt* 2001;72:610-617.
14. Garssen MP, Schmitz PI, Merkies IS, Jacobs BC, van der Meche FG, van Doorn PA. Amantadine for treatment of fatigue in Guillain-Barre syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:61-65.
15. Gold R, Dalakas MC, Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003;2:22-32.
16. Gold R, Fontana A, Zierz S. Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. *Semin Neurol* 2003;23:207-214.
17. Gold R, Toyka KV. Immuntherapie neurologischer Krankheiten. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2007.
18. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66-69.
19. Gorson KC, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a review of clinical syndromes and treatment approaches in clinical practice. *J Clin Neuromusc Dis* 2003;4:174-189.
20. Gross WL. Therapie der Immunvaskulitiden. Bremen: Uni-Med Verlag AG, 2000.
21. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005; 366:1653-66.
22. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas M, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144.
23. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD 002063.
24. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD 003280.
25. Izquierdo JRC, Kissel JT, eds. Vasculitic neuropathies. San Diego: MedLink Corporation, 2007.
26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
27. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin* 1992;10: 761-781.
28. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352: 1343-1356.
29. Köller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immune-mediated neuropathies. *J Neurol* 2006;253:1505-1506.
30. Latov N. Diagnosis of CIDP. *Neurology* 2002;59:S 2-S 6.
31. Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:406-409.
32. Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stuve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 2006;63:1066-1071.
33. Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999;52: 1701-1704.
34. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677-80.
35. Mathew L, Talbot K, Love S, Puvanarajah S, Donaghy M. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *QJM* 2007;100:41-51.
36. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910-913.
37. Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD 003906.
38. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meche FG, van Doorn PA. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 1999;53:1648-1654.
39. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA. Connecting impairment, disability, and handicap in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:99-104.
40. Niermeijer JM, Eurelings M, van der Linden MW, Lokhorst HM, Franssen H, Fischer K, et al. Intermittent cyclophosphamide with

- prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. Neurology 2007;69:50-59.
41. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol 2001;115:4-18.
  42. Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, Franssen H, Wokke J, Van den Berg L. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. Brain 2007;130:2004-2010.
  43. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Lancet 1997;349:225-230.
  44. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002: CD 001798.
  45. Renaud S, Fuhr P, Gregor M, Schweikert K, Lorenz D, Daniels C, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. Neurology 2006;66:742-744.
  46. Richter C, Wanke L, Steinmetz J, Reinhold-Keller E, Gross WL. Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept. Rheumatology (Oxford) 2000;39:1436-1437.
  47. Seta T, Nagayama H, Katsura K, Hamamoto M, Araki T, Yokochi M, et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barre syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. Clin Neurol Neurosurg 2005;107:491-496.
  48. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351-361.
  49. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:80-87.
  50. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD 003217.
  51. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. Lancet 2004;363:192-196.
  52. Van Schaik IN, Winer JB, De Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2006: CD 001797.
  53. Vermeulen M, Van Oers MH. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:127-128.
  54. Vrancken AF, Hughes RA, Said G, Wokke JH, Notermans NC. Immunosuppressive treatment for non-systemic vasculitic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD 006050.
  55. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD 003904
- 

## Verfahren zur Konsensbildung

### Expertengruppe

Prof. Dr. R. Gold, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef Hospital  
Univ.-Prof. Dr. H.-P. Hartung, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf  
Prof. Dr. D. F. Heuss, Neurologische Klinik der Universität Erlangen  
Prof. Dr. B. Kieseier, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf  
Dr. S. Koeppen, Neurologische Klinik der Universität Duisburg-Essen  
PD Dr. E. Reinhold-Keller, Internistisch-Rheumatologische Praxis Hamburg  
Prof. Dr. C. Sommer, Neurologische Klinik der Universität Würzburg  
Prof. Dr. G. Stoll, Neurologische Klinik der Universität Würzburg  
Prof. Dr. K. V. Toyka, Neurologische Klinik der Universität Würzburg

### Für den BDN:

Prof. Dr. C. Bischoff, Neurologische Praxis München

### Für Österreich:

Univ.-Prof. Dr. W. Grisold, Neurologische Klinik, Kaiser-Franz-Josefs-Spital, Wien

### Für die Schweiz:

Prof. Dr. A. Steck, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

**Federführend:** Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg  
E-Mail: [sommer@uni-wuerzburg.de](mailto:sommer@uni-wuerzburg.de)

Zur Konsensusbildung wurde ein modifiziertes Delphi-Verfahren angewendet.

## Erstellungsdatum:

10/2008

## Letzte Überarbeitung:

## Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

---

XXXXXXXXXXXX Beachte [Präambel](#) zu den Leitlinien Neurologie XXXXXXXXXXXX

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)  
Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008**

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 29.04.2009; 11:03:13