

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden



Entwicklungsstufe: S2e

Federführend: Prof. Dr. Claudia Sommer, Würzburg

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie



## Version

Stand: September 2012

Verlängert: Juli 2015

Gültig bis: 29. September 2017

Kapitel: Erkrankung peripherer Nerven

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

## Korrespondenz

sommer@uni-wuerzburg.de

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

Änderungen seit Veröffentlichung dieser Leitlinie im September 2012:

29.07.2015: Der Abschnitt "Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)" wurde durch eine Neuzulassung ergänzt: "In Deutschland zugelassen sind mit Indikation CIDP derzeit Gamunex und Privigen, Ig Vena und Octagam 5%."

07.04.2014: Im Abschnitt "Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)" wurde der Satz "In Deutschland zugelassen sind mit Indikation CIDP derzeit Gamunex und Privigen" um das Immunglobulin Ig Vena ergänzt.

04.02.2014: Im Abschnitt "Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)" wurde der Satz "In Deutschland zugelassen ist mit Indikation CIDP derzeit nur Gamunex" korrigiert. Es heißt nun richtig: "In Deutschland zugelassen sind mit Indikation CIDP derzeit Gamunex und Privigen."

24.07.2013: Im Kapitel "Therapie" ist die Tabelle 4 "Multifokale motorische Neuropathie (MMN)" korrigiert worden. Die Angaben zu Dosierung und Kontraindikationen waren vertauscht.

## Was gibt es Neues?

- [ Nach einem Cochrane Review haben Glukokortikosteroide in Monotherapie keinen Einfluss auf die Rückbildung eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) oder dessen Langzeitverlauf (Ia). Sie können sogar der Erholung hinderlich sein (Hughes et al. 2010a).
- [ In einer großen retrospektiven Studie zur chronischen Polyneuritis (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) wurde ein positiver Effekt nach der initialen Immuntherapie bei 69% der Patienten gesehen (64% nach Steroiden, 78% nach hochdosierten intravenösen Immunglobulinen [IVIg] und 56% nach Plasmapherese) (Cocito et al. 2010) (III).
- [ In der bislang größten randomisierten kontrollierten Studie zu IVIg bei CIDP wurde die Überlegenheit von IVIg gegenüber Placebo akut und über einen Zeitraum von einem Jahr dokumentiert (Hughes et al. 2008) (Ib).
- [ Beim Vergleich zweier IVIg-Präparationen (Gammagard und Kiovig) bei CIDP ergab sich kein Unterschied in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit (Kuitwaard et al. 2010) (Ib).
- [ Eine orale Steroid-Pulstherapie (4 × 40 mg/d Dexamethason einmal monatlich) war bei CIDP einer Dauertherapie mit Methylprednisolon mit 60 mg in absteigender Dosierung über 8 Monate bezüglich der Remission nach 12 Monaten nicht überlegen, jedoch trat der Behandlungseffekt mit der Pulstherapie rascher ein und es gab weniger cushingoide Nebenwirkungen (van Schaik et al. 2010) (Ib).
- [ Nach einer Cochrane-Analyse zeigen randomisierte kontrollierte Studien keinen Effekt von Azathioprin, Interferon beta-1a oder Methotrexat bei CIDP, jedoch sind die Studien nicht ausreichend groß um einen Effekt ausschließen zu können (Mahdi-Rogers et al. 2010) (Ib).
- [ Methotrexat (15 mg/Woche) konnte in einer kontrollierten Studie bei CIDP den Bedarf an Steroiden und IVIg im Vergleich zu Placebo nicht reduzieren (RMC trial 2009) (Ib).

- [ Rituximab zeigte in einer Subgruppenanalyse bei anti-MAG-IgM-positiver paraproteinämischer Neuropathie einen signifikanten Effekt sowohl auf den klinischen Endpunkt als auch auf immunologische Surrogatparameter (Dalakas et al. 2009) (IIb).
- [ Bei multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) weisen eine einfach blinde randomisierte Studie und 2 Fallserien darauf hin, dass auch subkutan verabreichtes Immunglobulin sicher und wirksam sein kann (Eftimov et al. 2009, Harbo et al. 2009a, Harbo et al. 2010) (IIa).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### **GBS:**

- [ IVIG und Plasmapherese sind in der Behandlung des akuten GBS gleichwertig und besser als Placebo. Eines der Verfahren soll bei mäßig schwerem bis schwerem GBS angewendet werden. Beide kombiniert sind nicht besser als jedes allein. Glukokortikosteroide 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 (GCP).

### **CIDP:**

- [ In der Akuttherapie der CIDP sind Glukokortikosteroide, IVIG und Plasmapherese während eines Behandlungszeitraums von 6 Wochen wahrscheinlich gleichwertig (B).
- [ Für eine längerfristige Therapie ist die Wirkung von IVIG und Kortikosteroiden belegt (B).
- [ Wenn IVIG und Glukokortikosteroide nicht wirksam sind, sollte eine Plasmapherese durchgeführt werden (B).
- [ Bei inadäquatem Ansprechen oder hohen Erhaltungsdosen können Kombinationstherapien oder zusätzliche gebräuchliche Immunsuppressiva angewendet werden (GCP).

### **Paraproteinämische Neuropathien:**

- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei 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 (GCP).
- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein sprechen schlechter auf die bei der CIDP eingesetzte Standardtherapie an. IVIG, Plasmapheresen, Rituximab oder Immunsuppressiva können angewendet werden (GCP).

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

- [ Die Therapie der Wahl bei MMN ist die Gabe von IVIG (A). Regel 1: Keine Handelsnamen, nur Wirkstoffnamen

## Definition und Klassifikation

Siehe Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“.

## Diagnostik, Pathogenese und Epidemiologie

Siehe Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“.

## Therapie

### Guillain-Barré-Syndrom (GBS) (► Tab. 1)

Patienten mit GBS sollten aufgrund der Gefahr der respiratorischen Insuffizienz und von kardialen Arrhythmien (Flachenecker et al. 2001) in einer Klinik mit Möglichkeit zur intensivmedizinischen Versorgung behandelt werden. Dies gilt besonders für ältere und multimorbide Patienten (Gold et al. 2008). Bei jedem Patienten mit GBS sollten in der Phase der Progression regelmäßig (je nach Situation 4- bis 8-stündlich) die Vitalkapazität und die Muskelkraft kontrolliert werden. Die Gefahr der Ateminsuffizienz ist am größten bei Patienten mit rascher Progression und Paresen auch der oberen Extremität. Jeder Patient mit bulbärer Schwäche, drohender Ateminsuffizienz, begleitenden Infekten oder kardiovaskulär-autonomer Dysregulation sollte auf einer Intensivereinrichtung mit der Möglichkeit zur Beatmung betreut werden (Hughes et al. 2005). Eine Intubation und assistierte Beatmung sollten erfolgen, wenn eine Aspiration oder muskuläre Erschöpfung der Atemmuskulatur droht, die expiratorische Vitalkapazität unter 12–15 ml/kg oder der pO<sub>2</sub> unter 70 mmHg sinkt oder der pCO<sub>2</sub> auf >45 mmHg ansteigt (Gold et al. 2008). Warnzeichen sind auch ein rascher Abfall von Vitalkapazität und O<sub>2</sub>-Sättigung. Da mit einer längeren Beatmungszeit zu rechnen ist, sollte bei fehlender Besserung der pulmonalen Funktion nach 2 Wochen eine Tracheostomie erwogen werden (Hughes et al. 2005). Bei eingeschränkt mobilen Patienten ist eine Thromboseprophylaxe erforderlich. Ernährung über eine nasogastrale oder perkutane Magensonde ist bei Dysphagie erforderlich. Auf Prävention nosokomialer Infektionen muss geachtet werden (GCP).

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

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (* meist nur bei längerer Therapie)
IVIG	Ib, A	0,4 g/kg KG/d an 5 Tagen oder 1 g/kg KG/d an 2 Tagen	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen, anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel), Erhöhung des Kreatininspiegels
Plasmapherese	Ib, A	4 (5) Plasmaaustausche mit je 1,5 (1) Plasmavolumen 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 oben 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. 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 3× 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.

Glukokortikosteroide sind nicht wirksam und sollen daher nicht gegeben werden (A). Eine Indikation für IVIG oder Plasmapherese (► Tab. 1) besteht bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf (unabhängige Gehstrecke < 5 m, rasche Progression, deutliche respiratorische oder bulbäre Symptome) eines GBS nach maximaler Krankheitsdauer von 4 Wochen. Die Verfahren sind als gleichwertig anzusehen (GBS Trial Group 1997, Diener et al. 2001, Hughes et al. 2006) (Ib). 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). Die Entscheidung für Plasmapherese oder IVIG muss nach Verfügbarkeit, Gesamtsituation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden (0). Vor der Gabe von IVIG sollte auf Kontraindikationen, vorherige Kreatininkontrolle und ausreichende Hydrierung geachtet werden. Die Standarddosis für 10%iges Immunglobulin beträgt 0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oder alternativ 1 g/kg an 2 Tagen. Die Infusion wird mit 30 ml/h für 15 Minuten gestartet, danach langsam auf 120–150 ml/h gesteigert und sollte mit maximal 200 ml/h laufen (max. 0,08 ml/kg/min). Bei Auftreten leichter Unverträglichkeitsreaktionen sollte die Infusion gestoppt und später mit halber Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei Kopfschmerzen oder leichtem Schüttelfrost können Paracetamol und ein Antihistaminikum gegeben werden (GCP). Bei Kontraindikationen oder Komplikationen der IVIG-Behandlung sollte eine Plasmapherese durchgeführt werden (van Doorn 2005). Nach Plasmapherese befinden sich die Patienten nach 4 Wochen in verbessertem Zustand gegenüber Placebo. 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 (Raphael et al. 2002, Hughes u. Cornblath 2005, Lehmann et al. 2006) (Ia). Bei leichtem GBS (Gehfähigkeit erhalten) ist eine Behandlung nicht zwingend erforderlich, eine Studie belegt aber die Wirksamkeit von 2 Plasmapheresen. Bei mäßig schweren und schweren Formen werden 4–5 Plasmapheresen mit je 1,5 Plasmavolumen alle 2 Tage (oder 5–6 Plasmapheresen mit je einem Plasmavolumen innerhalb von 1–2 Wochen) durchgeführt (Raphael et al. 2002) (IIa). Als Plasmaersatz dienen humane 5% Albuminlösungen oder gelegentlich synthetische kolloidale Lösungen. Die Kosten des Plasmaaustauschs werden durch Verkürzung der intensivmedizinischen und gesamten Behandlungsdauer mehr als kompensiert (Hughes u. Cornblath 2005).

Die Kombination von Plasmapherese und IVIG bringt keinen zusätzlichen Effekt (GBS Trial Group 1997) (Ib). Wenn sich Patienten nach initialer Besserung wieder verschlechtern, können entweder behandlungsabhängige Fluktuationen vorliegen oder eine CIDP mit akutem Beginn (Ruts et al. 2010). Eine Verschlechterung mehr als 8 Wochen nach Beginn, mehr als 3-malige Verschlechterung, geringe Hirnnervenbeteiligung und kein Verlust der Gehfähigkeit sind Faktoren, die eher für eine CIDP mit akutem Beginn als für ein GBS sprechen; dies trifft nach einer Arbeit für etwa 5% der Patienten mit der initialen Diagnose eines GBS zu (Ruts et al. 2010). Diese Patienten sollten wie CIDP-Patienten behandelt werden. Spricht ein Patient dann rasch auf Glukokortikosteroide an, unterstreicht es diese Diagnose. Zur Behandlung von GBS-Patienten mit Verschlechterung oder Fluktuationen unter Therapie gibt es keine evidenzbasierten Daten und die Expertenmeinung ist uneinheitlich. Sowohl die erneute Gabe von IVIG nach Erstgabe, die Wiederholung von Plasmapheresen, wie auch die Umstellung auf

die jeweils andere Therapie werden diskutiert (Winer 2009). Eine Rehabilitationsbehandlung ist nach GBS erforderlich (GCP).

## Empfehlungen

Pragmatische Therapie bei GBS (► Tab. 1)

Bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Überwachung gegeben sein (GCP). IVIG und Plasmapherese sind in der Behandlung des akuten GBS gleichwertig und besser als Placebo. Eines der Verfahren soll bei mäßig schwerem bis schwerem GBS angewendet werden (A).

## Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) (► Tab. 2)

In der Akuttherapie der CIDP sind Glukokortikosteroide, IVIG (0,4g/kg KG pro Tag über 5 Tage) und Plasmapherese während eines Behandlungszeitraums von 6 Wochen wahrscheinlich nicht unterschiedlich wirksam, wobei die Gruppengrößen zu klein waren, um Äquivalenz zu belegen (Eftimov et al. 2009b, EFNS/PNS CIDP Guideline 2010a) (II). Etwa 60% aller Patienten sprechen auf eine dieser Therapien an (Mehndiratta u. Hughes 2002). In einer großen retrospektiven Studie wurde ein positiver Effekt nach der initialen Immuntherapie bei 69% der Patienten gesehen (64% nach Steroiden, 78% nach hochdosierten intravenösen Immunglobulinen [IVIG] und 56% nach Plasmapherese) (Cocito et al. 2010) (III). Eine deutsche Studie fand ein Ansprechen bei 82% der Patienten unter IVIG (Tackenberg et al. 2007) (III).

Welche dieser Therapien zuerst verwendet werden sollte, hängt von der Verfügbarkeit, der Gesamtsituation des Patienten, den zu erwartenden Nebenwirkungen und den Kosten ab (GCP). Pragmatisch wird daher nach Ausschluss von Kontraindikationen der leicht verfügbaren und kostengünstigen Erstbehandlung mit Kortikosteroiden der Vorzug gegeben (0). Ein Vorteil der oft verwendeten hochdosierten intravenösen Gabe von Kortikosteroiden (250–1000 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag über 3–5 Tage) gegenüber einer oralen Behandlung (1 mg/kg Prednisolon-Äquivalent/d) bezüglich Remission ist formal nicht belegt. In einer kontrollierten Studie trat bei einer oralen Steroid-Pulstherapie (4 × 40 mg/d Dexamethason einmal monatlich) im Vergleich zu einer Dauertherapie mit Methylprednisolon mit 60 mg in absteigender Dosierung über 8 Monate der Behandlungseffekt rascher ein und es gab weniger cushingoide Nebenwirkungen (van Schaik et al. 2010). Mehrere Pilotstudien zum Vergleich von oralem und i.v. Methylprednisolon bzw. kontinuierlicher oder gepulster Gabe von oralem Methylprednisolon weisen in die gleiche Richtung (Lopate et al. 2005, Muley et al. 2008), sodass die Pulstherapie bevorzugt werden sollte (III, 0).



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

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (* meist nur bei längerer Therapie)
Glukokortikosteroide	Ib, A	Prednisolon-Äquivalent 1 mg/kg KG/d <b>oder</b> Pulstherapie mit 500–1000 mg/d Methylprednisolon an 3–5 Tagen und anschließender Reduktion auf orale Erhaltungsdosis. Ziel: in 3–4 Monaten unterhalb der Cushingschwelle zu sein <b>oder</b> Pulstherapie mit 500 mg/d -Methylprednisolon an 3 Tagen, alle 4 Wochen wiederholen	unbehandelte Infekte, Tuberkulose-Anamnese, Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, Glaukom, Diabetes mellitus (rel. KI)	Hautatrophie*, Gewichtszunahme, Stammfettsucht*, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, Osteoporose*, aseptische Knochennekrosen, Glaukom*, Depressionen, Euphorie, Erhöhung des Thromboserisikos, Diabetes, Katarakt, neuer Diabetes oder Diabetesentgleisung
IVIG	Ia, A	2 g/kg als Initialdosis über 2–4 Tage, gefolgt von Erhaltungsdosen von 1 g/kg über 1–2 Tage alle 3 Wochen, unter Versuch der Dosisreduktion bei Remission	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen, anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel), Erhöhung des Kreatininspiegels
Plasmapherese	Ib, A	5 (10) Plasmaaustausche über 2 (4) Wochen	Herzinsuffizienz, akuter Infekt, Gerinnungsstörung	Parästhesien, Muskelkrämpfe, kardiovaskuläre Komplikationen, Anaphylaxie gegen Albumin
Azathioprin	IV, 0	2,5–3 mg/kg, mittelfristig erwünschte Lymphozytensuppression auf 600–1200/µl; u. U. Vortestung der Verträglichkeit mit 50 mg einmalig	schwere Infekte, schwere Störungen der Leber- und Knochenmarksfunktion, Pankreatitis bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol Dosisreduktion auf 25 %	Knochenmarksdepression, Leukopenie, Übelkeit (auch akut!), Erbrechen, Leberfunktionsstörung, Risiko für Lymphome und andere maligne Erkrankungen nach längerer Gabe (6–10 Jahre) erhöht
Ciclosporin A	IV, 0	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
Cyclophosphamid	IV, 0	Pulstherapie: Induktionsschema mit 350 mg/m <sup>2</sup> KOF an 3 aufeinander folgenden Tagen und dann 600 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abständen von 6–8 Wochen	schwere Infekte, Nierenfunktionsstörung, akute hämorrhagische Zystitis	Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Zystitis, bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom, Knochenmark-suppression, Hepatotoxizität, sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie

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

Eine Metaanalyse von 4 doppelblinden RCTs mit insgesamt 235 Teilnehmern zeigte eine signifikante Reduktion der Symptome durch IVIG 2 g/kg für eine Dauer von 2–6 Wochen (Eftimov et al. 2009b) (Ia, A). Eine weitere RCT mit 117 Patienten zeigte die Wirksamkeit von IVIG 2 g/kg als „loading dose“ über 2–4 Tage, gefolgt von Erhaltungsdosen von 1g/kg über 1–2 Tage alle 3 Wochen über 24 Wochen und möglicherweise über 48 Wochen im Vergleich zu Placebo (Hughes et al. 2008). Da die Wirkung von IVIG nur kurz anhält, muss die Behandlung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. In Deutschland zugelassen sind mit Indikation CIDP derzeit Gamunex, Privigen, Ig Vena und Octagam 5%. Eine RCT zeigte keinen Unterschied während einer 12-wöchigen Behandlung mit Gammagard S/D oder Kiovig (Kuitwaard et al. 2010). Die subkutane Gabe von IVIG, die möglicherweise kostengünstiger ist und den Patienten mehr Selbstbestimmung lässt, ist in der Erprobung (Köller et al. 2006, Lee et al. 2008) (III, 0).

Für die Dauertherapie gilt, eine möglichst niedrige Dosis/Frequenz der initial erfolgreichen Therapie anzuwenden, ohne dass es zu Rezidiven oder zu progredientem axonalem Schaden kommt (GCP). Bei Kortikosteroiden bedeutet dies ein Ausschleichen auf eine niedrige Erhaltungsdosis möglichst unter der Cushingschwelle. Sollte dies nicht möglich sein oder es zu relevanten unerwünschten Wirkungen von Kortikosteroiden kommen (z.B. Osteoporose, Starkerkrankungen, Diabetes mellitus), ist eine Umstellung auf IVIG indiziert (GCP). Bei IVIG beträgt die Erhaltungsdosis meist zwischen 0,4 und 1,2 g/kg alle 2–6 Wochen, sie muss individuell bestimmt und im Verlauf überprüft werden (Yoon et al. 2011) (GCP). In einer aktuellen RCT konnte die IVIG-Dosis bei fast der Hälfte der Patienten um über 20% reduziert werden, ohne dass Verschlechterungen eintraten (RMC trial 2009). Plasmapheresen in Monotherapie eignen sich nicht für die Dauertherapie, jedoch können Patienten, die auf IVIG refraktär werden, nach einem Plasmapheresezyklus wieder auf IVIG respondieren (Berger et al. 1995) (IV, 0).

Nach wie vor gibt es keine Klasse-I/II-Evidenz für die Wirksamkeit von Immunsuppressiva bei CIDP (Mahdi-Rogers et al. 2010). Nach Expertenmeinung kann die Gabe von Immunsuppressiva dann indiziert sein, wenn Patienten nicht auf die Therapien der ersten Wahl ansprechen oder wenn unverträglich hohe Dosierungen der Primärtherapie erforderlich sind (GCP). Aufgrund der potenziell gefährlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente sollen sie nur von damit erfahrenen Ärzten oder in Kooperation mit solchen angewendet werden. Die meiste klinische Erfahrung gibt es für Azathioprin (Mahdi-Rogers et al. 2010, Yoon et al. 2011). Die einzige Studie, die Prednison mit Azathioprin und Prednison mit Placebo verglich, verlief negativ (Dyck et al. 1985), dies kann jedoch wegen der geringen Fallzahl und der großen Heterogenität der Schweregrade und Krankheitsdauern nicht als wissenschaftlich fundierte Aussage bewertet werden. Fallserien mit positivem Ergebnis wurden berichtet (Pentland et al. 1982, McCombe et al. 1987, Barohn et al. 1989). Ciclosporin A wird ebenfalls relativ häufig bei CIDP verwendet. Auch hier gibt es positive Fallserien (Mahattanakul et al. 1996, Barnett et al. 1998, Matsuda et al. 2004), es wurden jedoch auch schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben wie Hypertonie und Nierenversagen (Mahdi-Rogers et al. 2010). Methotrexat war in einer Pilotstudie mäßig wirksam (Fialho et al. 2006), dies konnte jedoch in einer kontrollierten Studie

nicht verifiziert werden (RMC -trial 2009). Auch Mycophenolatmofetil war in Pilotstudien mäßig wirksam (Benedetti et al. 2004, Gorson et al. 2004, Radziwill et al. 2006, Piepers et al. 2007, Bedi et al. 2010).

Cyclophosphamid wurde in etlichen Fallserien mit insgesamt 37 Patienten verwendet, wovon sich 29 besserten (Mahdi-Rogers et al. 2010). Dabei wurden unterschiedliche Dosen gegeben, bis hin zur Hochdosis-Therapie (Brannagan et al. 2002). Wir halten bei schwer betroffenen und ansonsten refraktären Patienten einen Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit 0,6–1 g/m<sup>2</sup> KOF in Intervallen von 4–8 Wochen für sinnvoll (GCP). Die Pulstherapie wird vor allem deshalb bevorzugt, weil die Verträglichkeit verglichen mit der oralen Behandlung besser ist, es zudem länger dauert, bis die kritische kumulative Dosis von 50 g erreicht ist, bei der ein erhöhtes Malignomrisiko besteht (Pedersen-Bjergaard et al. 1985), bzw. die kumulative Dosis von -> 6 g/m<sup>2</sup>, bei der bei Männern das irreversible Infertilitätsrisiko 50% beträgt (Janssen u. Genta 2000).

Die autologe Stammzellentransplantation nach kompletter Immunablation mit Hochdosis-Cyclophosphamid ist ein noch in Erprobung befindliches Hochrisikoverfahren für schwere therapieresistente Fälle. Trotz dramatischer Besserung in Einzelfällen (Hummel et al. 2011) kann das Verfahren noch nicht abschließend beurteilt werden (Mahdi-Rogers et al. 2010).

In kleinen Fallserien oder als Zufallsbeobachtung wurde über die Wirksamkeit von Rituximab bei CIDP berichtet (Briani et al. 2004, Knecht et al. 2004, White et al. 2004, Benedetti et al. 2008, Benedetti et al. 2011). Die Fallserien zu Interferon beta wurden zusammenfassend als negativ beurteilt (Mahdi-Rogers et al. 2010). Alemtuzumab bewirkte bei einigen Patienten eine verlängerte Remission, hatte jedoch eine hohe Rate schwerer Nebenwirkungen (Mahdi-Rogers et al. 2010).

## Empfehlungen

Pragmatische Therapie bei CIDP (► Tab. 2)

Wir wissen nicht verlässlich, in welcher Reihenfolge und in welcher Kombination die Immuntherapeutika am effektivsten sind. Hierzu gibt es aktuell und wird es auch in näherer Zukunft lediglich Expertenmeinungen geben, zumal diese Fragestellungen aufgrund der Natur der Anforderungen an prospektive Studien in der Praxis kaum untersuchbar sind.

Mögliche Schemata sind:

1. Beginn mit Methylprednisolon, 500–1000 mg/d über 3–5 Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen. Umstellung auf orales Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kgKG/d, langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis.
2. Methylprednisolon 500 mg/d über 3 Tage, alle 4 Wochen wiederholen.
3. IVIG bei Kontraindikationen für 1. oder bei Therapieversagen (= kein Effekt nach Kortikosteroidtherapie nach 2–4 Wochen bzw. nach einem der bisherigen Krankheitsdauer angemessenem Zeitraum) oder intolerablen Nebenwirkungen unter Dauertherapie mit Kortikosteroiden.

4. Eindosieren eines Immunsuppressivums (Azathioprin, bei Kontraindikationen oder Versagen Ciclosporin A, Methotrexat oder Mycophenolatmofetil) bei nicht ausreichendem Ansprechen auf 1. und 2., dies wird meist als Kombinationstherapie angewendet.
5. Plasmapherese bei akuter Verschlechterung oder bei Therapieversagen auf 1.–3. (GCP).

## Paraproteinämische Neuropathien (► Tab. 3)

Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein unterscheiden sich im klinischen Bild und im Therapieansprechen oft nicht von der CIDP und können daher nach den Grundsätzen für CIDP behandelt werden (EFNS/PNS PDN Guideline 2010c) (B). 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 distal betonter sensomotorischer Beteiligung der Hände und Füße, sehr langsamen Nervenleitgeschwindigkeiten und verlängerten distal motorischen Latenzen (s. Leitlinie zur Diagnostik von Polyneuropathien). IgM-assoziierte Neuropathien sprechen schlechter auf die Standardtherapie der CIDP an. IVIG, Plasmapheresen oder Immunsuppressiva können angewendet werden (EFNS/PNS PDN Guideline 2010c) (GCP). In einer RCT, die bei kleiner Fallzahl und kurzer Laufzeit nur nicht signifikante Unterschiede zwischen Plasmapherese und Scheinplasmapherese erbrachte, sprachen IgA und IgG besser an als IgM-assoziierte Neuropathien (Dyck et al. 1991). Zu IVIG gibt es bei IgM-assoziiierter Neuropathie positive wie auch negative Studienergebnisse (Dalakas et al. 1996, Comi et al. 2002) (0). Rituximab war in mehreren offenen Studien bei einem Teil der Patienten mit Anti-MAG-Neuropathie mäßig wirksam (Levine u. Pestronk 1999, Renaud et al. 2006, Benedetti et al. 2007). Eine kleine RCT mit Rituximab zeigte in einer Subgruppenanalyse einen Effekt (Dalakas et al. 2009) (IIb). Die Wirkung kann noch nicht endgültig abgeschätzt werden.

Analog zur Behandlung von Patienten mit Myelom kann bei leichten und mittelschweren paraproteinämischen Neuropathien ambulant mit dem modifizierten Alexanian-Schema behandelt werden (0,15 mg/kgKG Melphalan + 60 mg Prednison tgl. für 5–7 Tage; 4–6 Wochen-Zyklen; 6 Monate; danach je nach Verlauf) (IV/GCP).

Im Fall eines POEMS-Syndroms (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen [skin]) sollten unter hämatoonkologischer Mitbehandlung lokale Bestrahlung, Resektion eines isolierten Plasmozytoms, konventionelle sowie auf monoklonalen Antikörpern beruhende Chemotherapien sowie Melphalan mit autologer Stammzellentransplantation in Betracht gezogen werden (EFNS/PNS PDN Guideline 2010c) (B).

**Tabelle 3: Therapie der Paraproteinämischen Neuropathien. IgG- und IgA-assoziierte demyelinisierende Polyneuropathien werden wie CIDP behandelt (s. ► Tab. 2), IgM-assoziierte Polyneuropathien (mit\* und ohne anti-MAG) mit IVIG, Rituximab oder Plasmapherese.**

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (* meist nur bei längerer Therapie)
IVIG	Ib, GCP	2 g/kg als Initialdosis über 2–4 Tage, gefolgt von Erhaltungsdosen von 1 g/kg über 1–2 Tage alle 3 Wochen, Versuch der Dosisreduktion bei Remission	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen, anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel), Erhöhung des Kreatininspiegels
Rituximab*	IIb, 0	375 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. 1×/Wo. über 4 Wochen oder 1000 mg i. v. 2× im Abstand von 2 Wochen Wiederholung nach Anstieg der B-Zellen im peripheren Blut, meist nach ca. 12 Monaten	Allergie, Infekt, schwere Herzinsuffizienz	Allergien, grippeähnliche Beschwerden, geringfügig erhöhtes Infektionsrisiko
Plasmapherese	IV, GCP	5 Plasmaaustausche über 1–2 Wochen	Herzinsuffizienz, akuter Infekt, Gerinnungsstörung	Parästhesien, Muskelkrämpfe, kardiovaskuläre Komplikationen, Anaphylaxie gegen Albumin

Analog zur Behandlung von Patienten mit Myelom kann bei leichten und mittelschweren paraproteinämischen Neuropathien ambulant mit dem modifizierten Alexanian-Schema behandelt werden: 0,15 mg/kgKG Melphalan + 60 mg Prednison tgl. für 5–7 Tage; 4–6 Wochen-Zyklen; 6 Monate; danach je nach Verlauf (IV/GCP).

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

Alle oben 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. 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 3× 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.

## Empfehlungen

Pragmatische Therapie der paraproteinämischen Neuropathien (► Tab. 3)

- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei MGUS können wie eine CIDP behandelt werden (GCP).
- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein sprechen auf die Standardtherapie der CIDP wahrscheinlich schlechter an als die CIDP. IVIG, Plasmapheresen, Rituximab oder Immunsuppressiva können angewendet werden (III, GCP).
- [ Bei demyelinisierenden Neuropathien mit IgM-Paraprotein können Rituximab, Immunsuppressiva oder Plasmapheresen angewendet werden (GCP).

## Multifokale motorische Neuropathie (MMN) (► Tab. 4)

Daten aus RCTs und Fallserien belegen IVIG als Therapie der ersten Wahl (van Schaik et al. 2005) (Ia). Patienten mit MMN sollen daher mit IVIG behandelt werden (A). In Deutschland zugelassen ist mit Indikation MMN derzeit nur Kiovig. Das übliche Schema besteht in 1 g/kg KG alle 2–4 oder 2g/kg KG alle 4–8 Wochen (EFNS/PNS MMN Guideline 2010b). Entgegen früheren Annahmen spielt das Vorhandensein von Leitungsblöcken wahrscheinlich keine Rolle für das Ansprechen auf IVIG (Delmont et al. 2006). Trotz fortgesetzter Therapie kann eine schleichende Progredienz mit axonalem Schaden eintreten. Andererseits erreichen bis zu 20% der Patienten eine Remission und werden unabhängig von der Behandlung (Leger et al. 2008). Ob eine höher dosierte IVIG-Therapie eine Progredienz verhindern kann, ist nicht gesichert (Baumann et al. 2009, Cats et al. 2010). Eine in kürzeren Intervallen durchgeführte subkutane Therapie könnte eine Alternative darstellen (Harbo et al. 2009a, Harbo et al. 2010) (IV). Diese ermöglicht nach bisherigen Erfahrungen zwar keine Dosisersparung, ermöglicht den Patienten jedoch mehr Unabhängigkeit (Eftimov et al. 2009a). Die Kosten für die Therapie mit Immunglobulinen sind sehr hoch. Zudem gibt es primäre und sekundäre Therapieversager, sodass ergänzende oder alternative Immuntherapien wünschenswert wären. Ein Cochrane Review zur immunmodulierenden und immunsuppressiven Behandlung der MMN konnte keine RCTs zu diesem Thema identifizieren (Umapathi et al. 2009). Die Zusammenstellung der Fallserien zu Cyclophosphamid bei MMN (Umapathi et al. 2009) lässt auf eine mäßige Wirksamkeit bei einem Teil der Patienten schließen, jedoch mit hohem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen. Glukokortikosteroide 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. In einer RCT mit 28 Patienten konnte keine signifikante Einsparung von IVIG bei Patienten mit MMN durch Mycophenolatmofetil erreicht werden (Piepers et al. 2007). In einer offenen Pilotstudie konnte keine signifikante Einsparung von IVIG durch Rituximab erreicht werden (Gorson et al. 2007).

**Tabelle 4: Therapie der Multifokalen motorischen Neuropathie (MMN)**

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (* meist nur bei längerer Therapie)
IVIG	Ib, A	2 g/kg KG über 2–5 Tage Wiederholung mit 1 g/kg KG alle 2–4 oder 2 g/kg KG alle 4–8 Wochen	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen, anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA- Mangel), Erhöhung des Kreatininspiegels
Cyclophosphamid	IV, 0	Pulstherapie: Induktionsschema mit 350 mg/m <sup>2</sup> KOF an drei aufeinanderfolgenden Tagen und dann 600 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abständen von 6–8 Wochen	schwere Infekte, Nierenfunktionsstörung, akute hämorrhagische Zystitis	Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Zystitis, bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom, Knochenmarkssuppression, Hepatotoxizität, sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie

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

Alle oben 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. 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 3× 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.

## Empfehlungen

Pragmatische Therapie bei MMN (► Tab. 4)

Ein Therapieversuch mit IVIG (2 g/kg über 2–5 Tage) soll bei Patienten mit mäßigen bis schweren Defiziten durchgeführt werden (A). Bei Respondern kann die Therapie wiederholt werden (O). Intervalle und Dosis sollten dem individuellen Ansprechen angepasst werden. Typische Schemata sind: 1 g/kg KG alle 2–4 oder 2 g/kg KG alle 4–8 Wochen (GCP). Im Lauf der Therapie kann bei gutem Ansprechen versucht werden, die IVIG-Dosen in 10 %-Schritten zu senken, um die therapeutische Mindestdosis zu ermitteln (GCP).

Bei Kontraindikationen gegen IVIG oder Nichtansprechen können nach sorgfältiger Abwägung von erwartetem Benefit und Nebenwirkungen Immunsuppressiva, z.B. gepulstes Cyclophosphamid, verwendet werden (GCP).

## Vaskulitische Neuropathien (► Tab. 5)

Weder zur Therapie der Neuropathien bei systemischen Vaskulitiden noch zur isolierten Vaskulitis des peripheren Nervs (nicht systemische vaskulitische Neuropathie, NSVN) liegen RCTs vor (Vrancken et al. 2007, Collins et al. 2010). Es gibt nur 3 Klasse-III-Kohortenstudien: Davies et al. untersuchten 25 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 33,5 Monaten. Es ergab sich ein Trend, dass Patienten mit Kombinationstherapie (Glukokortikosteroide und Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat) eine größere Reduktion ihrer Behinderung hatten als diejenigen mit Kortikosteroid-Monotherapie (Davies et al. 1996). In einer Kohorte von 48 Patienten hatten 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 NSVN, zeigte ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie und eine äußerst niedrige Rückfallrate, wenn das Therapieschema Cyclophosphamid enthielt (Mathew et al. 2007).

Eine kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeit mit Empfehlungen (Collins et al. 2010) benutzte daher die publizierten Studien zu den Kleingefäßvaskulitiden, um Empfehlungen auf GCP-Niveau zu erstellen, wobei in diesen RCTs leider die Neuropathie fast nie als Endpunkt berücksichtigt wurde. Dabei wird die NSVN analog zur Kleingefäßvaskulitis mit nur lokaler oder milder generalisierter Ausprägung angesehen. Diese Empfehlungen sind weitgehend mit denen in der vorherigen Version dieser Leitlinie identisch. Bei Fehlen von RCTs zur vaskulitischen Neuropathie beschloss die Expertengruppe daher, sich weitgehend diesen Empfehlungen anzuschließen. Die Standardtherapie bei NSVN besteht demnach in Kortikosteroiden (z. B. Methylprednisolon 1 mg/kg KG/d oral oder 500–1000 mg/d über 3–5 Tage als initiale intravenöse Pulstherapie) mit anschließendem Ausschleichen bis auf 25 mg/d nach 3 Monaten, 15–20 mg/d nach 4 Monaten und auf 10 mg/d nach 6 Monaten (Collins et al. 2010).



**Tabelle 5: Therapie der Vaskulitischen Neuropathien**

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (* meist nur bei längerer Therapie)
Glukokortikoste- roide	III, GCP	Prednisolon-Äquivalent 1 mg/kg KG/d oder Pulstherapie mit 500–1000 mg/d an 3–5 Tagen und anschließender Reduktion auf orale Erhaltungsdosis. Ziel: in 3–4 Monaten unterhalb der Cushingschwelle zu sein	unbehandelte Infekte, Tuberkulose- Anamnese, Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, Glaukom, Diabetes mellitus (rel. KI)	Hautatrophie*, Gewichtszunahme, Stammfettsucht*, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, Osteoporose*, aseptische Knochennekrosen, Glaukom*, Depressionen, Euphorie, Erhöhung des Thromboserisikos, Diabetes, Katarakt, neuer Diabetes oder Diabetesentgleisung
Cyclophosphamid	III, GCP	Pulstherapie: Induktionsschema mit 350 mg/m <sup>2</sup> KOF an 3 aufeinander folgenden Tagen und dann 600 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abständen von 6–8 Wochen	schwere Infekte, Nierenfunktionsstörung, akute hämorrhagische Zystitis	Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Zystitis, bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom, Knochenmarkssuppression, Hepatotoxizität, sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie
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 oben 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. 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 3× 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.

Danach kann eine möglichst niedrige Erhaltungstherapie (5–7,5 mg/d) in Analogie zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden über weitere 12 Monate die Rezidivrate senken (Walsh et al. 2010) (III, GCP). Bei zusätzlichen Organmanifestationen, aber auch bei rasch progredienter NSVN, ist eine Kombination mit einem Immunsuppressivum indiziert. Die beste Evidenz aus den Studien zu den Kleingefäßvaskulitiden besteht für Cyclophosphamid (Ia). Dies sollte zur Reduktion der kumulativen Gesamtdosis und von Nebenwirkungen als i. v. Pulstherapie gegeben werden (siehe Ausführungen zur CIDP und ► Tab. 2). Nach Erreichen der Remission, in der Regel nach 6–12 Monaten, sollte Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt werden (GCP). Alternativ zu Cyclophosphamid bei nicht organ- oder lebensbedrohlichen Verläufen kann zur Remissionsinduktion Methotrexat (10–25 mg/Woche) oder Azathioprin (150–250 mg/d) gegeben werden (De Groot et al. 2005) (► Tab. 5).

Zum Effekt der Plasmapherese ist die Datenlage uneinheitlich. Da Plasmapherese bei verschiedenen Formen von Kleingefäßvaskulitis nicht wirksam war in Bezug auf Überleben und Rückfallfreiheit (II) (Collins et al. 2010), sollte sie bei vaskulitischer Neuropathie nicht angewendet werden (GCP). IVIG und Rituximab waren in unkontrollierten Studien bei therapierefraktärer Vaskulitis wirksam (Collins et al. 2010), eine Anwendung bei therapierefraktärer vaskulitischer Neuropathie sowie von IVIG bei Schwangeren kann daher erwogen werden (GCP). Weitere Therapiemöglichkeiten mit Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil und Leflunomid sind noch nicht ausreichend untersucht.

## Empfehlungen

Pragmatische Therapie bei vaskulitischen Neuropathien (► Tab. 5)

Bei NSVN können Kortikosteroide (z. B. Methylprednisolon 1 mg/kg KG/d oral oder 500–1000 mg/d über 3–5 Tage als initiale intravenöse Pulstherapie) mit anschließendem Ausschleichen bis auf 25 mg/d nach 3 Monaten, 15–20 mg/d nach 4 Monaten und auf 10 mg/d nach 6 Monaten gegeben werden (GCP). Bei zusätzlichen Organmanifestationen, aber auch bei rasch progredienter NSVN, kann eine Kombination mit einem Immunsuppressivum gegeben werden (GCP).

## Symptomatische und supportive Therapie

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

Alle oben genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate schriftliche Patientenaufklärung, engmaschiges Monitoring und Prophylaxe von Nebenwirkungen müssen erfolgen (s. Fußnote in den Tabellen).

## Versorgungskoordination

Die oft beträchtliche Behinderung der Patienten sowie die nebenwirkungsträchtigen Infusionstherapien erfordern bei einem Teil der Patienten die stationäre Behandlung.

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. C. Sommer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. R. Gold, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef Hospital

Prof. Dr. H. P. Hartung, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf

Prof. Dr. D. Heuss, Neurologische Klinik der Universität Erlangen

Prof. Dr. B. Kieseier, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf

Dr. S. Koeppen, Neurologische Klinik der Universität Duisburg-Essen

Prof. Dr. A. Steck, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel (Schweizer Neurologische Gesellschaft)

Prof. Dr. G. Stoll, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Pd Dr. B. Tackenberg, Neurologische Klinik, UKGM und Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. K. V. Toyka, Neurologische Klinik, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. F. Zimprich, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Wien (Österreichische Gesellschaft für Neurologie)

### **Federführend:**

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

## Methodik der Leitlinienentwicklung

Es erfolgte als Erstes eine systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema und Prüfung, ob einzelne Empfehlungen daraus übernommen bzw. adaptiert werden können: MEDLINE Recherche bis einschließlich Mai 2011 mit den Suchkriterien:

1a) (inflammatory neuropathy OR CIDP OR chronic inflammatory demyelinating neuropathy OR Guillain-Barré-syndrome OR vasculitic neuropathy OR dysimmune neuropathy OR multifocal motor neuropathy OR MMN OR MADSAM), Limit: Metaanalysis. Es ergaben sich 88 Treffer. Nach Ausschluss der thematisch nicht relevanten Arbeiten verblieben 9 Treffer (Collins et al., 2010, Cortese et al., 2011, Elovaara et al., 2008, EFNS/PNS MMN Guideline, 2010, EFNS/PNS PDN Guideline, 2010, Feasby et al., 2007, Fuglsang-Frederiksen and Pugdahl, 2011, Hughes et al., 2003, Van den Bergh et al., 2010).

1b) Suche in der Cochrane-Datenbank mit Stichwort (Neuropathy), Es ergaben sich 57 Treffer. Nach Ausschluss der thematisch nicht relevanten Arbeiten verblieben 7 Treffer (Eftimov et al., 2009, Hughes et al., 2006, Hughes et al., 2007, Hughes et al., 2010, Hughes et al., 2010, Mahdi-Rogers et al., 2010, van Schaik et al., 2005).

Als Zweites erfolgte eine systematische Suche nach RCTs: MEDLINE Recherche bis einschließlich Mai 2011 mit den Suchkriterien:

2) (Randomized controlled trial) AND (inflammatory neuropathy OR CIDP OR chronic inflammatory demyelinating neuropathy OR Guillain-Barré-syndrome OR vasculitic neuropathy OR dysimmune neuropathy OR multifocal motor neuropathy OR MMN OR MADSAM). Limit: RCT

Es ergaben sich 164 Treffer. Nach Ausschluss der thematisch nicht relevanten Arbeiten verblieben 55 Treffer (Bensa et al., 2000, Bouget et al., 1993, Diener et al., 2001, Dyck et al., 1986, Dyck et al., 1994, Dyck et al., 1985, Esperou et al., 2000, Federico et al., 2000, Garsen et al., 2006, Gurses et al., 1995, Hahn et al., 1996, Hahn et al., 1996, Harbo et al., 2009, Haupt et al., 2000, Hughes et al., 2008, Hughes et al., 1978, Kleyweg et al., 1994, Korinthenberg et al., 2005, Kuitwaard et al., 2010, Kuitwaard et al., 2009, Mendell et al., 2001, Mendell et al., 1985, Merkies et al., 2009, Merkies et al., 2010, Pandey et al., 2002, Pandey et al., 2005, Pavlakis et al., 2010, Piepers et al., 2007, The Guillain-Barre syndrome Study Group, 1985, Pritchard et al., 2003, Raphael et al., 2001, Rock et al., 1990, Ruts et al., 2007, 2009, Thompson et al., 1996, Tripathi and Kaushik, 2000, Umapathi et al., 2005, 1992, van Doorn et al., 1990, van Koningsveld et al., 2004, van Schaik et al., 2010, 1993, 1987, Wollinsky et al., 2001, Yamamoto et al., 2002, 1997).

Zur Bewertung der Evidenz wurde die Klassifikation der britischen Guideline NICE-SCIE in der Modifikation, die in der britischen Demenz-Leitlinie verwendet (National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by the Social Care Institute for Excellence and the National Institute for Health and Clinical Excellence): Dementia. A NICE-SCIE

Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National clinical practice guideline, No 42. London, The British Psychological Society and Gaskell 2007).

Die ausgewählte Evidenz wurde hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet und die Ergebnisse wurden für jede Erkrankung in einer Evidenztabelle zusammengefasst. Das Ergebnis der Bewertung führte zur Feststellung der Stärke der Evidenz („Evidenzgrad“)

## Literatur

- [ Allen D, Lunn MP, Niermeijer J et al. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD005376
- [ Barnett MH, Pollard JD, Davies L et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1998; 21: 454–460

- [ Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989; 46: 878–884
- [ Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up. *J Neurol* 2009; 256: 608–614
- [ Bedi G, Brown A, Tong T et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 634–636
- [ Benedetti L, Briani C, Franciotta D et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 306–308
- [ Benedetti L, Briani C, Grandis M 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
- [ Benedetti L, Franciotta D, Beronio A et al. Rituximab efficacy in CIDP associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1076–1077
- [ Benedetti L, Grandis M, Nobbio L et al. Mycophenolate mofetil in dysimmune neuropathies: a preliminary study. *Muscle Nerve* 2004; 29: 748–749
- [ Bensa S, Hadden RD, Hahn A et al. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barre syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol* 2000; 7: 423–426
- [ Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995; 45: 1628–1629
- [ Bouget J, Chevret S, Chastang C et al. Plasma exchange morbidity in Guillain-Barre syndrome: results from the French prospective, randomized, multicenter study. The French Cooperative Group. *Crit Care Med* 1993; 21: 651–658
- [ Brannagan TH 3rd, Pradhan A, Heiman-Patterson T et al. High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology* 2002; 58: 1856–1858
- [ Briani C, Zara G, Zambello R et al. Rituximab-responsive CIDP. *Eur J Neurol* 2004; 11: 788
- [ Cats EA, van der Pol WL, Piepers S et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75: 818–825
- [ Cocito D, Paolasso I, Antonini G et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 289–294
- [ Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 176–184
- [ Collins MP, Periquet MI, Mendell JR et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003; 61: 623–630
- [ Comi G, Roveri L, Swan A et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 1370–1377
- [ Cortese I, Chaudhry V, So YT et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76: 294–300
- [ Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 792–795

- [ Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 65: 286–293
- [ Davies L, Spies JM, Pollard JD et al. Vasculitis confined to peripheral nerves. *Brain* 1996; 119: 1441–1448
- [ De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA 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
- [ Delmont E, Azulay JP, Giorgi R et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006; 67: 592–596
- [ Diener HC, Haupt WF, Kloss TM et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46: 107–109
- [ Dyck PJ, Daube J, O'Brien P et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 461–465
- [ Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; 36: 838–845
- [ Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; 325: 1482–1486
- [ Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35: 1173–1176
- [ Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009a; 14: 93–100
- [ Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b: CD001797
- [ Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908
- [ Esperou H, Jars-Guinestre MC, Bolgert F et al. Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Intens Care Med* 2000; 26: 1094–100
- [ European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010a; 15: 1–9
- [ European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010b; 15: 295–301
- [ 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 – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010c; 15: 185–195

- [ Feasby T, Banwell B, Benstead T et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S57–S107
- [ Federico P, Zochodne DW, Hahn AF et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55: 1256–1262
- [ Fialho D, Chan YC, Allen DC et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 544–547
- [ Flachenecker P, Toyka KV, Reiners K. [Cardiac arrhythmias in Guillain-Barre syndrome. An overview of the diagnosis of a rare but potentially life-threatening complication]. *Nervenarzt* 2001; 72: 610–617
- [ Fuglsang-Frederiksen A, Pugdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 440–455
- [ Garssen MP, Schmitz PI, Merkies IS et al. 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
- [ Gold R, Müllges W, Hansen HC et al. Neuromuskuläre Erkrankungen. In: Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W, Hrsg. *NeuroIntensiv*. Heidelberg: Springer; 2008: 679–722
- [ Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2004; 63: 715–717
- [ Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007; 35: 66–69
- [ Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 241–243
- [ Hahn AF, Bolton CF, Pillay N et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055–1066
- [ Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1067–1077
- [ Harbo T, Andersen H, Hess A et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009a; 16: 631–638
- [ Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009b; 39: 439–447
- [ Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75: 1377–1380
- [ Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C et al. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apher* 2000; 4: 198–200
- [ Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653–1666
- [ Hughes RA, Donofrio P, Brill V 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

- [ Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD et al. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2: 750–753
- [ Hughes RA, Raphael JC, Swan AV et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002063
- [ Hughes RA, Swan AV, Raphael JC et al. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245–2257
- [ Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a: CD001446
- [ Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b: CD002063
- [ Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736–740
- [ Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E et al. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 1194–1199
- [ Hummel HD, Rath JC, Wiendl H et al. Auto-SCT in severe paraproteinemic neuropathy. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 457–459
- [ Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610–619
- [ Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Transfus Sci* 1994; 15: 389–392
- [ Knecht H, Baumberger M, Tobon A et al. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology* 2004; 63: 730–732
- [ Köller H, Schroeter M, Feischen H et al. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immune-mediated neuropathies. *J Neurol* 2006; 253: 1505–1506
- [ Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J et al. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116: 8–14
- [ Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1374–1379
- [ Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L et al. Recurrent Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 56–59
- [ Lee DH, Linker RA, Paulus W et al. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37: 406–409
- [ Leger JM, Viala K, Cancalon F et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 93–96
- [ Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR et al. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 2006; 63: 1066–1071
- [ Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999; 52: 1701–1704



- [ Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005; 62: 249–254
- [ Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 185–187
- [ Mahdi-Rogers M, Swan AV, van Doorn PA et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD003280
- [ Mathew L, Talbot K, Love S et al. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *QJM* 2007; 100: 41–51
- [ Matsuda M, Hoshi K, Gono T et al. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004; 224: 29–35
- [ McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; 110: 1617–1630
- [ Mehndiratta MM, Hughes RA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002062
- [ Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56: 445–449
- [ Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barre syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 1985; 35: 1551–1555
- [ Merkies IS, Bril V, Dalakas MC et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10 %: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72: 1337–1344
- [ Merkies IS, Hughes RA, Donofrio P et al. Understanding the consequences of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from impairments to activity and participation restrictions and reduced quality of life: the ICE study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 208–215
- [ Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol* 2008; 65: 1460–1464
- [ Pandey CK, Bose N, Garg G et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95: 1719–1723
- [ Pandey CK, Raza M, Tripathi M et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101: 220–225
- [ Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 798–802
- [ Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J et al. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med* 1985; 103: 195–200
- [ Pentland B, Adams GG, Mawdsley C. Chronic idiopathic polyneuropathy treated with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 866–869

- [ Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007; 130: 2004–2010
- [ The Guillain-Barre syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096–1104
- [ Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1282–1284
- [ Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T et al. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study. *Eur Neurol* 2006; 56: 37–38
- [ Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 158–164
- [ Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; 349: 225–230
- [ Raphael JC, Chevret S, Harboun M et al. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235–238
- [ Raphael JC, Chevret S, Hughes RA et al. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001798
- [ Renaud S, Fuhr P, Gregor M et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology* 2006; 66: 742–744
- [ Rock GA, Tricklebank GW, Kasaboski CA. Plasma exchange in Canada. The Canadian Apheresis Study Group. *CMAJ* 1990; 142: 557–562
- [ Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; 74: 1680–1686
- [ Ruts L, van Koningsveld R, Jacobs BC et al. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol* 2007; 254: 1318–1322
- [ Seta T, Nagayama H, Katsura K et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barre Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 491–496
- [ Stubgen JP. Recombinant interferon-beta therapy and neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol* 2009; 212: 132–141
- [ Tackenberg B, Lunemann JD, Steinbrecher A et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2007; 68: 1622–1629
- [ Thompson N, Choudhary P, Hughes RA et al. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996; 243: 280–285
- [ Tripathi M, Kaushik S. Carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 655–658
- [ Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003217
- [ Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003217
- [ Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory

- demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356–363
- [ van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123–1129
  - [ van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barre syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 113–127
  - [ van Doorn PA, Brand A, Strengers PF et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209–212
  - [ van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192–196
  - [ van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–253
  - [ van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004429
  - [ Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 36–39
  - [ Vrancken AF, Hughes RA, Said G et al. Immunosuppressive treatment for non-systemic vasculitic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006050
  - [ Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1166–1173
  - [ Wattiaux MJ, Kahn MF, Thevenet JP et al. [Vascular involvement in rheumatoid polyarthritis. Retrospective study of 37 cases of rheumatoid polyarthritis with vascular involvement and review of the literature]. *Ann Med Interne* 1987; 138: 566–587
  - [ White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003904
  - [ Winer JB. When the Guillain-Barre patient fails to respond to treatment. *Pract Neurol* 2009; 9: 227–230
  - [ Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57: 774–80
  - [ Yamamoto M, Ito Y, Mitsuma N et al. Parallel expression of neurotrophic factors and their receptors in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 25: 601–604
  - [ Yoon M-S, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 193–200
  - [ Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15: 821–834



## Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München;  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org