

AWMF-Registernummer: 030/130

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

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

Vollständig überarbeitet: April 2018  
Gültig bis: März 2023  
Kapitel: Erkrankungen peripherer Nerven

## Zitierhinweis

Sommer C. et al., Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[sommer@uni-wuerzburg.de](mailto:sommer@uni-wuerzburg.de)

## Im Internet

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

### 27.03.2019 – Bitte beachten Sie folgende Änderung

Bei den Empfehlungen auf S. 17 wurde die Dosierungsangabe für SCIG korrigiert. Es muss heißen: 0,2–0,4 g/kgKG (anstatt fälschlicherweise 0,2–0,4 kg/kg)

## Was gibt es Neues?

- [ Ein aktuelles Cochrane Review bestätigt den Vorteil von Plasmapheresen gegenüber supportiver Therapie beim GBS bezüglich Gehfähigkeit, Muskelkraft und Behinderungsgrad (Ia) (Chevret et al. 2017).
- [ Ein aktuelles Cochrane Review bestätigt, dass Glukokortikosteroide in Monotherapie keinen Einfluss auf die Rückbildung eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) oder dessen Langzeitverlauf (Ia) haben. Sie können sogar für die Erholung hinderlich sein (Hughes et al. 2016).
- [ Bei einer hereditären Erkrankung, die zu einem GBS/CIDP-ähnlichen Krankheitsbild prädisponiert (p.Cys89Tyr-Mutation im CD59-Gen), war der Komplement-Inhibitor Eculizumab in einer offenen Studie wirksam (IIIb) (Mevorach et al. 2016).
- [ Eine offene Phase-III-Multicenterstudie zeigte die Wirksamkeit von IVIG in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei CIDP, in dieser Studie mit dem Handelspräparat Privigen über 6 Wochen (Leger et al. 2013) (IIa).
- [ IVIG als Primärtherapie war bei CIDP häufiger wirksam als Methylprednisolon (MP). Jedoch erreichen Patienten mit MP innerhalb einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit häufiger eine Remission (Ib) (Nobile-Orazio et al. 2012).
- [ Nach längerer Nachbeobachtungszeit (bis zu 60 Monate) hatten gleich viele Patienten nach IVIG oder nach MP ein Rezidiv, allerdings traten die Rezidive nach MP deutlich später auf (IIb) (Nobile-Orazio et al. 2015).
- [ Eine prospektive Kohortenstudie mit Nachverfolgung der Teilnehmer aus der PREDICT-Studie (orale Steroid-Pulstherapie mit 40 mg/d Dexamethason an 4 aufeinanderfolgenden Tagen einmal monatlich über 6 Monate vs. Dauertherapie mit Methylprednisolon mit 60 mg in absteigender Dosierung über 8 Monate (van Schaik et al. 2010)) zeigte, dass etwa 25% der Patienten eine Remission erreichten, für 17,5 Monate mit Dexamethason, für 11 Monate mit Prednisolon (Eftimov et al. 2012).
- [ Eine große Studie mit 172 Teilnehmern zur subkutanen Immunglobulingabe (ScIG), die den Patienten mehr Selbstbestimmung lässt, zeigte einen positiven Effekt von zwei Dosen ScIG (0,2 und 0,4 g/kg einer 20%igen IG-Lösung) im Vergleich zu Placebo in der Erhaltungstherapie der CIDP (van Schaik et al. 2018).
- [ Ein Cochrane Review von 2017 bestätigte das Fehlen eines Wirksamkeitsnachweises für Immunsuppressiva (außer Glukokortikosteroiden) bei CIDP; Nachweise der fehlenden Wirkung liegen für Methotrexat und Interferon beta-1a vor (Ib) (Oaklander et al. 2017).
- [ Bei einer Untergruppe von Patienten mit CIDP (oft mit GBS-ähnlichem Beginn, oft mit Tremor im Verlauf) können IgG-Antikörper gegen paranodale Proteine detektiert

werden. In dieser Konstellation ist, sofern die klassische CIDP-Therapie nicht wirksam ist, ein Therapieversuch mit Rituximab angezeigt (III) (Querol et al. 2017).

- [ Eine kleine RCT sowie unkontrollierte Studien belegen eine mäßige Wirkung von Rituximab bei anti-MAG-Neuropathie (Campagnolo et al. 2017; Lunn & Nobile-Orazio 2016; Svahn et al. 2017) (IIb).
- [ Eine randomisierte kontrollierte Studie belegt die Wirksamkeit von IVIG bei MMN (Hahn et al. 2013) (Ib).
- [ Bei nicht systemischer vaskulitischer Neuropathie (NSVN) und systemischer vaskulitischer PNP mit vorwiegendem Befall des PNS haben Patienten mit initialer Kombinationstherapie (Kortikosteroide plus Immunsuppressivum) ein geringeres Rezidivrisiko als Patienten mit alleiniger Kortikosteroidtherapie (Collins & Hadden 2017) (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 (A).
- [ Bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Überwachung gegeben sein (Expertenkonsens).

### CIDP:

- [ Wir wissen nicht verlässlich, in welcher Reihenfolge und in welcher Kombination die Immuntherapeutika am effektivsten sind.

Therapeutische Optionen sind:

1. IVIG soll in folgender Dosierung gegeben werden: 2 g/kg KG (Gesamtdosis), über 2–5 Tage verteilt, dann IVIG 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 3 Wochen, je nach Verträglichkeit auf 1–3 Tage verteilt (A).
2. SCIG kann nach Zulassung eines geeigneten Präparats für CIDP-Patienten in der Erhaltungstherapie gegeben werden (C).
3. Kortikosteroide sollen gegeben werden, und zwar in folgenden Dosierungsschemata:
  - [ Pulstherapie mit Methylprednisolon, 500–1000 mg/d über 3–5 Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen. Umstellung auf orales Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kg KG/d, langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis unter Beachtung der Prophylaxen (A).
  - [ Methylprednisolon 500–1000 mg/d über 3 Tage, alle 4 Wochen wiederholen (A).

4. Plasmapherese soll bei akuter Verschlechterung oder bei Therapieversagen auf 1.–3. gegeben werden (A).
5. Bei schwer betroffenen und ansonsten therapierefraktären Patienten kann nach sicherem Ausschluss der Differenzialdiagnosen ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit 0,6–1 g/m<sup>2</sup> KOF in Intervallen von 4 Wochen über 6 Monate für sinnvoll erachtet werden (Expertenkonsens).
6. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf 1.–4. kann eine Kombinationstherapie eines der Mittel der ersten Wahl mit einem Immunsuppressivum (z.B. Azathioprin, Ciclosporin A, Rituximab) gegeben werden (Expertenkonsens).
7. Bei schwer betroffenen Patienten mit bislang therapierefraktärem Verlauf kann die Überweisung an ein Spezialzentrum zur Prüfung der Indikation für eine ASCT indiziert sein (Expertenkonsens).
8. Patienten können, angepasst an den Einzelfall, mit Physiotherapie behandelt werden (Expertenkonsens).
9. Die Schmerztherapie sollte den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie neuropathischer Schmerzen folgen (Expertenkonsens).

#### **Paraproteinämische Neuropathien:**

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

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

- [ Ein Therapieversuch mit IVIG (2 g/kg über 2–5 Tage) soll bei Patienten mit mäßigen bis schweren Defiziten durchgeführt werden (A).
- [ Bei Respondern soll die Therapie wiederholt werden (A). Intervalle und Dosis sollten dem individuellen Ansprechen angepasst werden (Expertenkonsens).
- [ Bei Kontraindikationen gegen IVIG oder Nichtansprechen können nach sorgfältiger Abwägung von erwartetem Benefit und Nebenwirkungen Immunsuppressiva, z.B. gepulstes Cyclophosphamid, verwendet werden (Expertenkonsens).

#### **Therapie der Paranodopathien:**

- [ Patienten mit Paranodopathien, die nicht auf die Standardtherapie der CIDP ansprechen, können mit Rituximab behandelt werden (B)

#### **Vaskulitische Neuropathie:**

- [ Bei nicht systemischer vaskulitischer Neuropathie (NSVN) sollten 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 (B).

- [ Bei zusätzlichen Organmanifestationen, aber auch bei rasch progredienter NSVN, sollte eine Kombination mit einem Immunsuppressivum gegeben werden (B). Hier können auch Cyclophosphamid, Rituximab und wahrscheinlich Methotrexat gegeben werden (B).
- [ Nach Erreichen der Remission, in der Regel nach 6 Monaten, sollte Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt werden; dieses sollte für 18–24 Monate gegeben werden (Expertenkonsens).
- [ Alternativ kann die Remissionserhaltung auch mit Rituximab (1 g alle 6 Monate für 2 Jahre) erfolgen (Expertenkonsens).

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>	<b>8</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie .....	8
1.2	Ziele der Leitlinie .....	8
1.3	Patientenzielgruppe .....	8
1.4	Versorgungsbereiche .....	8
1.5	Adressaten der Leitlinie .....	8
<b>2</b>	<b>Definitionen und Klassifikation .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostik, Pathogenese und Epidemiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Guillain-Barré-Syndrom (GBS) .....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) .....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>Paraproteinämische Neuropathien .....</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Neuropathien mit Autoantikörpern gegen Schnürringbestandteile .....</b>	<b>20</b>
<b>8</b>	<b>Multifokale motorische Neuropathie (MMN) .....</b>	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>Vaskulitische Neuropathien .....</b>	<b>22</b>
<b>10</b>	<b>Symptomatische und supportive Therapie .....</b>	<b>26</b>
<b>11</b>	<b>Versorgungskoordination .....</b>	<b>26</b>
<b>12</b>	<b>Redaktionskomitee.....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>36</b>
14.1	Zulassungsstatus der Immunglobuline bei GBS, CIDP und MMN in Deutschland mit Stichdatum 30.4.18 .....	36

# 1 Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## 1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Gruppe der immunvermittelten Neuropathien ist heterogen, und die Behandlung muss auf die jeweilige Diagnose abgestimmt werden.

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Darstellung der Behandlung der akuten und chronischen immunvermittelten Neuropathien.

## 1.3 Patientenzielgruppe

Patienten mit immunvermittelten Neuropathien.

## 1.4 Versorgungsbereiche

Ambulante, teilstationäre und stationäre Versorgung im Bereich der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation.

## 1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen, die im ambulanten Bereich oder in Kliniken Patienten mit Neuropathien betreuen.

# 2 Definitionen und Klassifikation

Siehe Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“.

# 3 Diagnostik, Pathogenese und Epidemiologie

Siehe Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“.

## 4 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Patienten mit GBS sollten aufgrund der Gefahr der respiratorischen Insuffizienz und von kardialen Arrhythmien in einer Klinik mit Möglichkeit zur intensivmedizinischen Versorgung behandelt werden (Walgaard et al. 2010; Willison et al. 2016). 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 rasch progredienten Paresen, bulbärer Schwäche, drohender Ateminsuffizienz, begleitenden Infekten oder kardiovaskulär-autonomer Dysregulation sollte auf einer Intensivereinrichtung mit der Möglichkeit zur Beatmung betreut werden (Wijdicks & Klein 2017). Eine Intubation und assistierte Beatmung sollten erfolgen, wenn eine Aspiration oder muskuläre Erschöpfung der Atemmuskulatur droht, die expiratorische Vitalkapazität unter 20 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; Wijdicks & Klein 2017). Warnzeichen sind auch angestrengte Atmung und 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 1 Woche eine Tracheostomie erwogen werden; die Unfähigkeit, die Arme von der Unterlage abzuheben, und ein axonales Muster in der Elektrophysiologie verstärken das Risiko der Langzeitbeatmung (Walgaard et al. 2017). Eine Schmerztherapie ist häufig erforderlich. Trotz kleiner Studien, die eine Wirkung von Gabapentin und Carbamazepin bei Schmerzen bei GBS zeigen, ist die Evidenz nicht ausreichend, um eines dieser Medikamente gegenüber anderen zu bevorzugen (Liu et al. 2015). 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 (Expertenkonsens für gesamten Abschnitt).

**Tabelle 1**

**Therapie des Guillain-Barré-Syndroms (GBS)**

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>
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.

Glukokortikosteroide sind nicht wirksam und sollen daher nicht gegeben werden (Ia). Sie können sogar für die Erholung hinderlich sein (Hughes et al. 2016) (A). Es gibt weder aus RCTs noch aus Beobachtungsstudien Hinweise auf die positive Wirkung anderer Immunsuppressiva beim GBS (Ia) (Pritchard et al. 2016).

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 (Chevret et al. 2017; Hughes et al. 2014) (Ib). Eine kleine Studie, die einen tendenziellen Vorteil der Plasmapherese berichtete, war mangelhaft verblindet (Ye et al. 2015). Auch im Vergleich von Plasmapherese, Immunadsorption (Typtophansäulen) und IVIG ergab sich bezüglich des Outcomes in einer retrospektiven Studie bei GBS-Patienten kein Unterschied (Seta et al. 2005), wie auch in früheren offenen Studien und Fallserien (z.B. Diener et al. 2001). Die Entscheidung für Plasmapherese oder IVIG muss nach Verfügbarkeit, Gesamtsituation des Patienten und zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden (Expertenkonsens). 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 (Expertenkonsens). Bei Kontraindikationen oder Komplikationen der IVIG-

Behandlung sollte eine Plasmapherese durchgeführt werden. 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 (Chevret et al. 2017) (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 5 Plasmapheresen mit je 1,5 Plasmavolumen alle 2 Tage durchgeführt (Cortese et al. 2011) (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 (Cortese et al. 2011).

Die Kombination von Plasmapherese und IVIG bringt keinen zusätzlichen Effekt (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. In den letzten Jahren ist das Muster der CIDP mit akutem Beginn auch als typisch für die Autoantikörper-assoziierten Paraneuropathien beschrieben worden (s.u.) (Martinez-Martinez et al. 2017). 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 (Verboon et al. 2017). Eine Rehabilitationsbehandlung ist nach GBS erforderlich (Expertenkonsens).

### Empfehlungen

- [ Pragmatische Therapie bei GBS (Tab. 1)
- [ Patienten mit GBS bedürfen aufgrund der möglichen autonomen Dysregulation und der Ateminsuffizienz einer engmaschigen Kontrolle. Bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf sollte die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Überwachung gegeben sein (Expertenkonsens).
- [ 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).

## 5 Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Tabelle 2

### Therapie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (*meist nur bei längerer Therapie)
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
Glukokortiko- steroidoide	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 500–1000 mg/d Methylprednisolon an 1–3 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
Plasmapherese	Ib, A	5 (10) Plasmaaustausche über 2 (4) Wochen	Herzinsuffizienz, akuter Infekt, Gerinnungsstörung	Parästhesien, Muskelkrämpfe, kardiovaskuläre Komplikationen, Anaphylaxie gegen Albumin, Thrombose des venösen Zugangs, Sepsis

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

#### Immunglobuline

Eine Metaanalyse von 8 doppelblinden RCTs mit insgesamt 332 Teilnehmern zeigte eine signifikante Reduktion der Symptome durch IVIG 2 g/kg für eine Dauer von 2–6 Wochen

(Eftimov et al. 2013) (Ia, A). Die größte und längste der hier eingeschlossenen RCTs mit 117 Patienten zeigte die Wirksamkeit von IVIG 2 g/kg als „loading dose“ über 2–4 Tage, gefolgt von Erhaltungsdosen von 1 g/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. Nachdem nun die Wirksamkeit mehrerer IVIG-Präparate bei CIDP gezeigt wurde (Hughes et al. 2008; Kuwabara et al. 2017; Leger et al. 2013; Nobile-Orazio et al. 2012), ist anzunehmen, dass hier ein Klasseneffekt vorliegt. In Deutschland zugelassen sind zum Sticht datum 4/2018 mit Indikation CIDP Gamunex, Privigen, Ig Vena und Octagam.

Eine offene Frage ist, was die optimale Erhaltungsdosis von IVIG ist. Es wurden unterschiedliche Algorithmen vorgeschlagen, die jeweils mit 2 g/kg KG beginnen, um Responder zu identifizieren, dann die Erhaltungsdosis individuell titrieren und Auslassversuche machen, um Remissionen zu erkennen (Adrichem et al. 2016; Lunn et al. 2016).

Eine große Studie mit 172 Teilnehmern zur subkutanen Immunglobulingabe (ScIG), die den Patienten mehr Selbstbestimmung lässt, zeigte einen positiven Effekt von zwei Dosen ScIG (0,2 und 0,4 g/kg einer 20%igen IG-Lösung) im Vergleich zu Placebo in der Erhaltungstherapie der CIDP (van Schaik et al. 2018) (Ib).

### **Kortikosteroide**

Die formale Evidenz für die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei CIDP ist sehr gering und von niedriger Qualität (Hughes et al. 2017). Allerdings konnte in Vergleichsstudien mit IVIG die Wirksamkeit von Kortikosteroiden belegt werden (1b) (Nobile-Orazio et al. 2012; Nobile-Orazio et al. 2015). In einer großen retrospektiven Fallserie sprachen 64% der Patienten auf Kortikosteroide an, darunter einige, die nicht auf IVIG reagiert hatten (43% der IVIG-Nonresponder) (Cocito et al. 2010).

In einer kontrollierten Studie trat bei einer oralen Steroid-Pulstherapie (40 mg/d Dexamethason an 4 aufeinanderfolgenden Tagen 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 (Press et al. 2016), sodass nach aktuellem Stand die Pulstherapie bevorzugt werden sollte (III, Expertenkonsens).

### **Plasmapherese**

Plasmapheresen bewirken eine kurzfristige Besserung bei CIDP, oft gefolgt von erneuter Verschlechterung (Mehndiratta et al. 2015) (1b). Sie eignen sich daher zur Behandlung bei akuter Verschlechterung und als Wiederholungstherapie für Patienten, die auf IVIG oder Kortikosteroide nicht ansprechen (PNS/EFNS Guideline 2010).

### **Vergleich der Therapieoptionen IVIG, Kortikosteroide und Plasmapherese**

Es sind keine prädiktiven Faktoren bekannt, die die Entscheidung leiten, welche der Therapien zuerst verwendet werden soll. Übliche in Betracht gezogene Parameter sind Verfügbarkeit, Gesamtsituation des Patienten inklusive Begleiterkrankungen, zu erwartende Nebenwirkungen und Kosten. In der Akuttherapie der CIDP sind **Glukokortikosteroide, IVIG** (0,4 g/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 (PNS/EFNS Guideline 2010, Oaklander et al. 2017) (II). 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).

Im Vergleich von IVIG (4 × 0,5 g/kg KG) mit intravenösem Methylprednisolon (4 × 500 mg), beides über 4 Tage in monatlichen Abständen über 6 Monate, sprachen mehr Patienten initial auf IVIG an als auf Methylprednisolon. Eine signifikant geringere Anzahl von Patienten blieb bei der Methylprednisolon-Therapie und wechselte nicht zur IVIG-Therapie über. Allerdings gelangten diejenigen Patienten, die von der Methylprednisolon-Therapie profitierten und diese tolerierten, in einem höheren Prozentsatz und für einen längeren Zeitraum in eine Remission als die Patienten unter IVIG-Therapie (Nobile-Orazio et al. 2012; Nobile-Orazio et al. 2015). Im Laufe von 2–3 Jahren erlitten in beiden Gruppen ca. 80% der Patienten ein Rezidiv. In der retrospektiven italienischen Fallserie konnte durch einen Therapiewechsel von IVIG zu Kortikosteroiden oder umgekehrt die Ansprechrate von 69% auf 81% angehoben werden (Cocito et al. 2010).

### **Andere Immunsuppressiva**

Nach wie vor gibt es keine Klasse-I/II-Evidenz für oder gegen die Wirksamkeit anderer Immunsuppressiva bei CIDP (Mahdi-Rogers et al. 2017). Diese werden insbesondere dann in Betracht gezogen, wenn Patienten nicht auf die Therapien der ersten Wahl ansprechen, bei sogenannter therapierefraktärer CIDP. Randomisierte Studien von niedriger Qualität zeigten keinen signifikanten Nutzen von Azathioprin oder Interferon beta-1a, und eine randomisierte Studie von moderater Qualität zeigte keinen signifikanten Nutzen einer relativ niedrigen Dosis von Methotrexat für die Behandlung der CIDP. Keine der Studien war groß genug, um kleine oder moderate Effekte auszuschließen (Mahdi-Rogers et al. 2017). In der größten retrospektiven Fallserie sprachen 21 von 77 Patienten mit therapierefraktärer CIDP auf Azathioprin an (Cocito et al. 2011). In der gleichen Serie sprachen 3 von 12 Patienten auf Ciclosporin A an (Cocito et al. 2011). Ältere Fallserien suggerieren z.T. eine höhere Ansprechrate auf Ciclosporin A, jedoch waren nicht alle Patienten mit IVIG vorbehandelt, sodass sie nicht im heutigen Sinne therapierefraktär waren. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hypertonie und Nierenversagen wurden beschrieben (Mahdi-Rogers et al. 2017). Auf Cyclophosphamid sprachen in der italienischen retrospektiven Fallserie 5 von 13 Patienten an

(Cocito et al. 2011). In der größten Fallserie mit Cyclophosphamid sprachen 11 von 15 therapierefraktären CIDP-Patienten auf monatliche Gaben von 1 g/m<sup>2</sup> KOF über 6 Monate an (Good et al. 1998). Cyclophosphamid kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen wie Nausea, Alopecie, Knochenmarksdepression und Infekten. Methotrexat war in einer Pilotstudie mäßig wirksam (Fialho et al. 2006), dies konnte jedoch in einer kleinen kontrollierten Studie nicht verifiziert werden (RMC Trial Group 2009). Die Ergebnisse zu Mycophenolat-Mofetil sind in Fallserien ebenso unterschiedlich wie für die anderen Immunsuppressiva (Mahdi-Rogers et al. 2017), eine kontrollierte Studie ist noch nicht beendet (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494505>). In kleinen Fallserien oder als Zufallsbeobachtung wurde über die Wirksamkeit von Rituximab bei CIDP berichtet (Mahdi-Rogers et al. 2017). In der italienischen Fallserie sprachen 6 von 18 CIDP-Patienten darauf an (Cocito et al. 2011). Die Fallserien zu Interferon beta-1a wurden zusammenfassend als negativ beurteilt (Mahdi-Rogers et al. 2017). Eine große randomisierte Studie zu Fingolimod verlief negativ (Hartung et al. 2017).

Nach Expertenmeinung kann die Gabe von Immunsuppressiva, insbesondere Cyclophosphamid, Ciclosporin A oder Rituximab dann indiziert sein, wenn Patienten nicht auf die Therapien der ersten Wahl ansprechen (Mahdi-Rogers et al. 2017) (Expertenkonsens). Kontraindikationen, Begleitmedikation und Nebenwirkungen sind streng zu beachten. Bei jedem Fall von therapierefraktärer CIDP ist die Diagnose kritisch zu überprüfen (Expertenkonsens).

### Anmerkung

- [ Alle oben genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate Patientenaufklärung muss erfolgen. Monitoring erfolgt nach Standards. Die kumulativen Höchstdosen (Malignitätsrisiko) müssen beachtet werden. Zur Behandlung der Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe (Prämedikation) sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen. So muss z.B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression ist eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3 × pro Woche erforderlich. Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Patienten und Patientinnen vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samen- bzw. Eizellkonservierung hingewiesen werden.

### **Stammzelltransplantation**

Die autologe Stammzelltransplantation nach kompletter Immunablation mit Hochdosis-Cyclophosphamid ist ein noch in Erprobung befindliches Hochrisikoverfahren für schwere therapieresistente Fälle. Neben dramatischer Besserung in Einzelfällen sind auch Rezidive beschrieben (Hummel et al. 2010; Press et al. 2014). Eine kontrollierte Studie ist noch nicht abgeschlossen

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278629?term=NCT00278629&rank=1>).

### **Nicht medikamentöse Behandlung**

Es gibt Evidenz niedriger Qualität, dass Physiotherapie bei CIDP von Vorteil ist (Markvardsen et al. 2018; Rajabally 2017). Fatigue und Schmerz tragen zur Reduktion der Lebensqualität bei CIDP bei (Goebel et al. 2012; Merkies & Kieseier 2016). Kontrollierte Studien zu deren Behandlung bei CIDP liegen nicht vor.

### **Weitere offene Fragen**

Möglicherweise besteht die CIDP aus Subgruppen unterschiedlicher Pathophysiologie, die auf Immuntherapeutika unterschiedlich ansprechen. Wir haben aktuell nur unzureichende Hinweise auf solche Subgruppen. So wurde von einigen Autoren beschrieben, dass Patienten mit motorischer, aber auch mit rein sensibler CIDP nur auf IVIG, nicht auf Kortikosteroide ansprechen (Chroni et al. 2015; Donaghy et al. 1994), dies wurde jedoch nie systematisch untersucht. Ob Patienten mit schubförmiger CIDP anders auf die Therapie ansprechen als Patienten mit chronisch progredienter Verlaufsform, ist noch nicht systematisch untersucht worden. Bei der Untergruppe von Patienten mit IgG-Antikörpern gegen paranodale Proteine (s.u.) kann die CIDP-Standardtherapie weniger wirksam sein (Querol et al. 2017). Eine Sonderform der CIDP ist mit einer p.Cys89Tyr-Mutation im CD59-Gen verbunden und respondiert auf den Komplement-Inhibitor Eculizumab (III) (Mevorach et al. 2016). Ob die Einordnung in weitere Subgruppen (siehe (PNS/EFNS Guideline2010) eine Auswirkung auf die Therapieentscheidung haben sollte, ist nicht bekannt.

Ebenso besteht Forschungsbedarf zur Langzeitbehandlung, zu den Remissionsraten und zu sicheren Zeichen der Remission.

## Empfehlungen

- [ Therapie der CIDP (Tab. 2)
- [ Wir wissen nicht verlässlich, in welcher Reihenfolge und in welcher Kombination die Immuntherapeutika am effektivsten sind.
- [ Therapeutische Optionen sind:
  - [ IVIG soll in folgender Dosierung gegeben werden: 2 g/kg KG (Gesamtdosis) über 2–5 Tage verteilt, dann IVIG 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 3 Wochen, je nach Verträglichkeit auf 1–3 Tage verteilt (A).
  - [ SCIG kann nach Verfügbarkeit eines geeigneten Präparats in der Dosis von 0,2–0,4 g/kgKG pro Woche in der Erhaltungstherapie gegeben werden (C).
- [ Kortikosteroide sollen gegeben werden, und zwar in folgenden Dosierungsschemata:
  - [ Pulstherapie mit Methylprednisolon, 500–1000 mg/d über 3–5 Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen. Umstellung auf orales Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kg KG/d, langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis unter Beachtung der Prophylaxen (A).
  - [ Methylprednisolon 500–1000 mg/d über 3 Tage, alle 4 Wochen wiederholen (A).
  - [ Plasmapherese soll bei akuter Verschlechterung oder bei Therapieversagen auf 1.–3. gegeben werden (A).
- [ Bei schwer betroffenen und ansonsten therapierefraktären Patienten kann nach sicherem Ausschluss der Differenzialdiagnosen ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit 0,6–1 g/m<sup>2</sup> KOF in Intervallen von 4 Wochen über 6 Monate für sinnvoll erachtet werden (Expertenkonsens).
- [ Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf 1.–4. kann eine Kombinationstherapie eines der Mittel der ersten Wahl mit einem Immunsuppressivum (Ciclosporin A, Rituximab) gegeben werden (Expertenkonsens).
- [ Bei schwer betroffenen Patienten mit bislang therapierefraktärem Verlauf kann die Überweisung an ein Spezialzentrum zur Prüfung der Indikation für eine ASCT indiziert sein (Expertenkonsens).
- [ Patienten können, angepasst an den Einzelfall, mit Physiotherapie behandelt werden (Expertenkonsens).
- [ Die Schmerztherapie sollte den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie neuropathischer Schmerzen folgen (Expertenkonsens).

## 6 Paraproteinämische Neuropathien

Der Begriff „paraproteinämische Neuropathie“ ist irreführend, da er suggeriert, dass es sich beim gleichzeitigen Auftreten einer Paraproteinämie und einer Neuropathie automatisch um eine kausale Verknüpfung handelt, was nicht der Fall ist. Folgende Konstellationen können auftreten:

A) Chronische axonale Polyneuropathie unklarer Genese und Zufallsbefund einer IgG- oder IgA-MGUS: Hier kann kein Zusammenhang angenommen werden. Die Polyneuropathie ist meist mild ausgeprägt und hat üblicherweise einen benignen Verlauf wie die chronisch axonale idiopathische Polyneuropathie (Zis et al. 2016). Es besteht nur die Möglichkeit der symptomatischen Therapie (Expertenkonsens). Sollte sich in dieser Konstellation eine schwer ausgeprägte Polyneuropathie oder eine deutliche Verschlechterung ergeben, kann probatorisch eine an die CIDP-Therapie angelehnte Behandlung erfolgen (Expertenkonsens) (Stork et al. 2015). Die Abklärung des Paraproteins soll nach evidenzbasierten Empfehlungen erfolgen (van de Donk et al. 2016).

B) Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein: Diese unterscheiden sich im klinischen Bild und im Therapieansprechen oft nicht von der CIDP und können daher nach den Grundsätzen für CIDP behandelt werden (PNS/EFNS Guideline 2010, Stork et al. 2015) (B).

C) Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein: 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 als die CIDP selbst. IVIG, Plasmapheresen oder Immunsuppressiva können angewendet werden (PNS/EFNS Guideline 2010, Lunn & Nobile-Orazio 2016) (Expertenkonsens). Eine kleine RCT sowie unkontrollierte Studien belegen eine mäßige Wirkung von Rituximab (Campagnolo et al. 2017; Lunn & Nobile-Orazio 2016; Svahn et al. 2017) (IIb), diese ist möglicherweise besser in einer Subgruppe (Gazzola et al. 2017).

D) Im Fall eines POEMS-Syndroms (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein [IgG-lambda] und Hautveränderungen [skin]) sollten unter hämato-onkologischer Mitbehandlung lokale Bestrahlung, Resektion eines isolierten Plasmozytoms, konventionelle sowie auf monoklonalen Antikörpern beruhende Chemotherapien sowie Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (PNS/EFNS Guideline 2010, Dispenzieri 2017) (B).

E) Rasch fortschreitende axonale Polyneuropathie mit IgG-Paraprotein: Hier besteht der Verdacht auf ein Myelom und/oder eine Amyloidose. Die Therapie erfolgt interdisziplinär mit der Hämatologie.

**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, Expertenkonsens	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* <sup>2</sup>	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, Expertenkonsens	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.

<sup>2</sup> Off-Label

### Empfehlungen

- [ Therapie der paraproteinämischen Neuropathien (Tab. 3)
- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgG- oder IgA-Paraprotein bei MGUS können wie eine CIDP behandelt werden (Expertenkonsens).
- [ Demyelinisierende Neuropathien mit IgM-Paraprotein, die auf die Standardtherapie der CIDP schlechter ansprechen als die CIDP, können mit IVIG, Plasmapheresen, Rituximab oder Immunsuppressiva behandelt werden (Expertenkonsens).

## 7 Neuropathien mit Autoantikörpern gegen Schnürringbestandteile

Seit 2011 sind wiederholt kleine Fallserien von Patienten mit dem klinischen Bild einer CIDP (seltener GBS), häufig mit GBS-ähnlichem Beginn und oft mit Tremor, beschrieben worden, bei denen sich Autoantikörper gegen paranodale Proteine finden (Querol et al. 2017). Bisher sind Antikörper gegen Neurofascin 155, Contactin-1, Gliomedin und Caspr beschrieben worden (Doppler & Sommer 2017). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Autoantikörper pathogen sind und dass ihre Entfernung therapeutisch wirksam ist. Oft liegt ein IgG4 vor, das nicht komplementaktivierend ist. Wenn diese Patienten nicht auf die Standardtherapie der CIDP ansprechen, kann Rituximab angewendet werden, was in kleinen Fallserien sehr wirksam war (III, B) (Querol et al. 2017).

### Empfehlung

- [ Patienten mit Paranodopathien, die nicht auf die Standardtherapie der CIDP ansprechen, können mit Rituximab behandelt werden (B).

## 8 Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Daten aus RCTs und Fallserien belegen IVIG als Therapie der ersten Wahl (Hahn et al. 2013; Nobile-Orazio et al. 2017; van Schaik et al. 2005) (Ia). Patienten mit MMN sollen daher mit IVIG behandelt werden (A). Wie oft ein Patient mit Verdacht auf MMN, der auf den ersten Zyklus von IVIG nicht reagiert, in einem zweiten Zyklus anspricht, wurde nicht formal untersucht. Im Zweifelsfall kann ein zweiter IVIG-Zyklus gegeben werden und dann über das Ansprechen entschieden werden. In Deutschland zugelassen ist mit Indikation MMN derzeit nur Kiovig. Das übliche Schema besteht in 1 g/kg KG alle 2–4 oder 2 g/kg KG alle 4–8 Wochen (PNP/EFNS Guideline zur MMN 2010). Die benötigte Dosis und Intervalle variieren interindividuell beträchtlich, was in einer deutschen Registerstudie bestätigt wurde (Stangel et al. 2016). Trotz fortgesetzter Therapie kann eine schleichende Progredienz mit axonalem Schaden eintreten. Ob eine höher dosierte IVIG-Therapie eine Progredienz verhindern kann, ist nicht gesichert, eine frühzeitige Therapie wird empfohlen (Vlam et al. 2011). Eine in kürzeren Intervallen durchgeführte subkutane Therapie kann eine Alternative darstellen. Die Zulassungsstudien sind noch nicht abgeschlossen, eine Metaanalyse der bisher verfügbaren nicht randomisierten Studien kommt jedoch zu dem Schluss, dass sich SCIG und IVIG im Effekt bei MMN nicht unterscheiden (Racosta et al. 2017) (III). 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 lediglich eine Studie mit Mycophenylat Mofetil mit negativem Ergebnis identifizieren (Umapathi et al. 2015). Die Zusammenstellung der Fallserien zu Cyclophosphamid bei MMN lässt auf eine mäßige Wirksamkeit bei einem Teil der Patienten schließen, jedoch mit hohem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Umapathi et al. 2015). 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.

**Tabelle 4**

**Therapie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN)**

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungs- stärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>
IVIG	Ib, A	2 g/kg KG über 2–5 Tage Wiederholung mit 1 g/kg KG alle 2–4 <b>oder</b> 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.

### Empfehlungen

- [ 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 soll die Therapie wiederholt werden (A).
- [ Intervalle und Dosis sollten dem individuellen Ansprechen angepasst werden (Expertenkonsens).
- [ Bei Kontraindikationen gegen IVIG oder Nichtansprechen können nach sorgfältiger Abwägung von erwartetem Benefit und Nebenwirkungen Immunsuppressiva, z.B. gepulstes Cyclophosphamid, verwendet werden (Expertenkonsens).

## 9 Vaskulitische Neuropathien

Vaskulitische Neuropathien kommen als Organmanifestation einer systemischen Vaskulitis vor oder als „nicht systemische Vaskulitis des peripheren Nerven“ (NSVN), wobei im letzteren Fall Haut und Muskel mitbetroffen sein können. Zur Therapie der NSVN liegen keine RCTs vor (Collins et al. 2010; Vrancken et al. 2007). Die wenigen kleinen Studien zur Cryoglobulin-assoziierten Vaskulitis ließen keine Aussage zur Therapie zu (Benstead et al. 2014). In den RCTs zu den systemischen Vaskulitiden sind die Endpunkte bezüglich Neuropathie nicht zuverlässig aufgeführt (Collins & Hadden 2017). Dennoch orientieren sich die Konsensuspapiere und systematischen Reviews zur vaskulitischen Neuropathie an diesen RCTs, da man zumindest bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden Daten dafür hat, dass sich die Neuropathie parallel zur übrigen Organmanifestation und allgemeinen Krankheitsaktivität bessert (Suppiah et al. 2011).

Zur NSVN selbst gibt es nur Klasse-III-Kohortenstudien: Bei 25 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 33,5 Monaten 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). Auch die NSVN-Kohorte der French Vasculitis Study Group soll diesen Trend unterstreichen, die Ergebnisse sind jedoch noch nicht voll veröffentlicht (Collins & Hadden 2017).

Es wurden einige prospektive Kohorten mit Kleingefäßvaskulitis publiziert, bei denen überwiegend Haut und Nerv betroffen waren, ohne weitere lebensbedrohliche

Organmanifestation. In diesen Kohorten war die Neuropathie der häufigste bleibende Schaden, und etwa die Hälfte der Patienten benötigte zusätzlich zu Kortikosteroiden eine weitere Immunsuppression (hier Azathioprin oder Cyclophosphamid) (Samson et al. 2014). Hierbei war das Vorhandensein einer Mononeuritis multiplex der stärkste Prädiktor für die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie (Samson et al. 2014). In einer RCT wurde die Gabe von Kortikosteroiden allein mit der von Kortikosteroiden plus Azathioprin zur Remissionsinduktion bei Kleingefäßvaskulitiden verglichen, wobei sich kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (Puechal et al. 2017) (Ib). Endpunkte zur Neuropathie wurden nicht berichtet, allerdings hatten zum Ende der Studie in beiden Gruppen gleich viele Patienten eine Neuropathie. Dies ist im Einklang mit einer deutschen retrospektiv analysierten Kohorte von 60 Patienten mit überwiegend milder NSVN, wo die Addition von Azathioprin zu Kortikosteroiden nur einen geringen Vorteil bezüglich des Erreichens der Remission erbrachte (III) (Üçeyler et al. 2015).

Der oben geschilderten Evidenz folgend, haben Patienten mit NSVN bzw. systemischer vaskulitischer PNP mit vorwiegendem Befall des PNS unter initialer Kombinationstherapie (Kortikosteroide plus Immunsuppressivum) ein geringeres Rezidivrisiko als Patienten mit alleiniger Kortikosteroidtherapie (Collins & Hadden 2017) (IIa). Als Immunsuppressivum werden in Analogie zu den EULAR-Empfehlungen für ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Yates et al. 2016) Cyclophosphamid, Rituximab oder Methotrexat empfohlen (Collins & Hadden 2017) (B). Bei Nichtansprechen auf eine der Therapien soll auf die jeweils andere gewechselt werden (Yates et al. 2016) (C).

Tabelle 5

Therapie der vaskulitischen Neuropathien

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungsstärke	Dosierung	Kontraindikationen <sup>1</sup>	Nebenwirkungen <sup>1</sup> (*meist nur bei längerer Therapie)
Glukokortikosteroide	III, B	Prednisolon-Äquivalent 1 mg/kg KG/d <b>oder</b> Pulstherapie mit 500–1000 mg/d an 3–5 Tagen und anschließender Reduktion auf orale Erhaltungsdosis. Ziel: in 6 Monaten unterhalb der Cushingschwelle zu sein	unbehandelte Infekte, Tuberkulose-Anamnese, Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, Glaukom, Diabetes mellitus (rel. Kl)	Hautatrophie*, Gewichtszunahme, Stammfettsucht*, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, Osteoporose*, aseptische Knochennekrosen, Glaukom*, Depressionen, Euphorie, Erhöhung des Thromboserisikos, Diabetes, Katarakt, neuer Diabetes oder Diabetesentgleisung
Cyclophosphamid	III, B	Pulstherapie, verschiedene Schemata möglich: – 600 mg/m <sup>2</sup> initial alle 2 Wochen für einen Monat, dann alle 4 Wochen für insges. 6 Monate (CYCLOPS-Schema) (Yates et al. 2016) – 750 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, insgesamt 6 x – Induktionsschema mit 350 mg/m <sup>2</sup> KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und dann 600 mg/m <sup>2</sup> KOF in Abständen von 4 Wochen über 6 Monate Kumulative Gesamtdosis von ≤ 25 g beachten!	schwere Infekte, Nierenfunktionsstörung, akute hämorrhagische Zystitis	Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Zystitis, bei länger dauernder Therapie Risiko für Blasenkarzinom, Knochenmarkssuppression, Hepatotoxizität, sekundäre Amenorrhö bzw. Azoospermie
Rituximab <sup>2</sup>	III, B	Induktion: – 375 mg/m <sup>2</sup> /Woche über 4 Wochen <b>oder</b> – 1 g (absolut), Wiederholung nach 2 Wochen. Erhaltungstherapie: – 1 g alle 6 Monate für 2 Jahre		Zytokin-Freisetzungs-Syndrom
Azathioprin <sup>2</sup>	III, B	zur Erhaltungstherapie nach Induktion der Remission für ca. 2 Jahre: 1–2 mg/kg KG	Nicht mit Allopurinol kombinieren! Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwere Infektionen, wie Tuberkulose und Sepsis, Knochenmarksvorschädigung.	gastrointestinale Symptome, Myelosuppression, selten Pankreatitis, cholestatische Hepatitis
Methotrexat <sup>2</sup>	III, B	20–25 mg/Woche (Folsäuresubstitution!)	Leber- und Nierenfunktionsstörungen, schwere Infekte, Immundefizienz	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Anstieg der Leber-Enzyme.

<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. Monitoring erfolgt nach Standards. Die kumulativen Höchstdosen (Malignitätsrisiko) müssen beachtet werden. Zur Behandlung der Nebenwirkungen bzw. zur Prophylaxe (Prämedikation) sei auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen. So muss z.B. bei Beginn der Therapie mit Kortikosteroiden eine Osteoporose-Prophylaxe initiiert werden. Bei Cyclophosphamid muss auf Blasenschutz geachtet werden (Mesna). Bei aggressiver Immunsuppression ist eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie-(PCP-)Prophylaxe Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 3 × pro Woche erforderlich.

Bei allen genannten Immunsuppressiva ist zu beachten, dass neben der möglichen Teratogenität auch ein irreversibles Infertilitätsrisiko besteht. Daher müssen Patienten und Patientinnen vor Behandlungsbeginn auf die Möglichkeit der Samen- bzw. Eizellkonservierung hingewiesen werden.

<sup>2</sup> Off-Label

Zum Effekt der Plasmapherese ist die Datenlage uneinheitlich (Collins et al. 2010). Sie kann bei vaskulitischer Neuropathie bei Versagen der Therapie der ersten Wahl angewendet werden (Collins & Hadden 2017) (Expertenkonsens). IVIG war in unkontrollierten Studien bei therapierefraktärer Vaskulitis wirksam (Collins et al. 2010), eine Anwendung von IVIG bei therapierefraktärer vaskulitischer Neuropathie sowie bei Schwangeren kann daher erwogen werden (Expertenkonsens).

## Empfehlungen

- [ Therapie bei vaskulitischen Neuropathien (Tab. 5)
- [ Bei NSVN sollten 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 (B).
- [ Bei zusätzlichen Organmanifestationen, aber auch bei rasch progredienter NSVN sollte eine Kombination mit einem Immunsuppressivum gegeben werden (B). Hier können auch Cyclophosphamid, Rituximab und wahrscheinlich Methotrexat gegeben werden (B).
- [ Nach Erreichen der Remission, in der Regel nach 6 Monaten, sollte Cyclophosphamid durch Azathioprin oder Methotrexat ersetzt werden; dieses sollte für 18–24 Monate gegeben werden (Expertenkonsens).
- [ Alternativ kann die Remissionserhaltung auch mit Rituximab (1 g alle 6 Monate für 2 Jahre) erfolgen (Expertenkonsens).

## 10 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) (Expertenkonsens).

Alle oben genannten Medikamente sind potente Pharmaka und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Eine adäquate schriftliche Patientenaufklärung, engmaschiges Monitoring und Prophylaxe von Nebenwirkungen müssen erfolgen.

## 11 Versorgungskoordination

GBS und akute und subakute Erstmanifestationen der CIDP erfordern regelmäßig die stationäre Diagnostik und Therapie als Notfallindikation, häufig macht auch die Erstdiagnose chronischer Immunneuropathien stationäre Diagnostik erforderlich. Chronische Immunneuropathien erfordern die lebenslange ambulante Koordination und Überwachung medikamentöser, rehabilitativer und sozialmedizinischer Maßnahmen. Schwerwiegende Rezidive, die oft beträchtliche Behinderung der Patienten sowie die bei einem Teil der Patienten schlechte Verträglichkeit der Infusionstherapien können wiederholte stationäre Behandlungen erforderlich machen.

## 12 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. D. Heuss, Neurologische Klinik der Universität Erlangen

Prof. Dr. R. Kiefer, Neurologische Klinik, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg

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

PD Dr. G. Meyer zu Hörste, Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Dr. B. Schlotter-Weigel, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München

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

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

Gabriele Faust-Becker, Deutsche GBS CIDP Initiative e.V.

**Für die Schweiz:**

Prof. Dr. T. Derfuss, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel (Schweizer Neurologische Gesellschaft)

**Für Österreich:**

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

## 13 Literatur

- [ Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997;349:225-30.
- [ Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158-64.
- [ 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* 2010;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* 2010;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* 2010;15:185-95.
- [ Adrichem ME, Eftimov F, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, a time to start and a time to stop. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:121-7.
- [ Benstead TJ, Chalk CH, Parks NE. Treatment for cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010404.
- [ Campagnolo M, Zambello R, Nobile-Orazio E, Benedetti L, Marfia GA, Riva N, Castellani F, Bianco M, Salvalaggio A, Garnero M, Ruiz M, Mataluni G, Fazio R, Ermani M, Briani C. IgM MGUS and Waldenstrom-associated anti-MAG neuropathies display similar response to rituximab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88: 1094-7.
- [ Chevret S, Hughes Richard AC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001798.pub3/abstract>.
- [ Chroni E, Veltsista D, Gavanozi E, Vlachou T, Polychronopoulos P, Papathanasopoulos P. Pure sensory chronic inflammatory polyneuropathy: rapid deterioration after steroid treatment. *BMC Neurol* 2015;15:27.
- [ Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Fazio R, Jann S, Mata S, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2011;18:1417-21.

- [ Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Mata S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010;17:289-94.
- [ Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, Leger JM, Notermans NC, Pollard JD, Said G, Sobue G, Vrancken AF, Kissel JT. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:176-84.
- [ Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2017;13:302-16.
- [ Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, Sahenk Z, Nagaraja HN, Kissel JT. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003;61:623-30.
- [ Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. 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.
- [ Davies L, Spies JM, Pollard JD, McLeod JG. Vasculitis confined to peripheral nerves. *Brain* 1996;119 ( Pt 5):1441-8.
- [ Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001;46:107-9.
- [ Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:814-29.
- [ Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, Jacobs J. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:778-83.
- [ Doppler K, Sommer C. Neue Entität der Paranodopathien: eine Zielstruktur mit therapeutischen Konsequenzen. *Akt Neurol* 2017;44:194-9.
- [ Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012;78:1079-84.
- [ Eftimov F, Winer John B, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001797.pub3/abstract>.
- [ Fialho D, Chan YC, Allen DC, Reilly MM, Hughes RA. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:544-7.

- [ Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, Sagui E, Hubert AM, Pouget J, Attarian S. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017;377:144-8.
- [ Goebel A, Lecky B, Smith LJ, Lunn MP. Pain intensity and distribution in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2012;46:294-5.
- [ Gold R, Müllges W, Hansen H-C, Anetseder M, Metterlein T, Müller R, Hund E, Winterholler M, Toyka KV. Neuromuskuläre Erkrankungen. In: Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W, editors. *NeuroIntensiv*. Heidelberg: Springer 2008;679-722.
- [ Good JL, Chehrena M, Mayer RF, Koski CL. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:1735-8.
- [ Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Oh M, Empson VG, Leibl H, Ngo LY, Gelmont D, Koski CL. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:321-30.
- [ Hartung H-P, Dalakas M, Merkies I, Latov N, Léger J-M, Nobile-Orazio E, Sobue G, Genge A, Merschhemke MB, Marie EC, Agoropoulou C, Hughes R. Oral Fingolimod in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (FORCIDP): Results from a Phase III Randomized Placebo-controlled Trial (S27.002). *Neurology* 2017;88.
- [ Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA. 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;7:136-44.
- [ Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD002062.
- [ Hughes RAC, Brassington R, Gunn Angela A, van Doorn Pieter A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001446.pub5/abstract>.
- [ Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002063.pub6/abstract>.
- [ Hummel HD, Rath JC, Wiendl H, Hetzel W, Bargou RC, Toyka KV, Sommer C, Einsele H, Topp MS. Auto-SCT in severe paraproteinemic neuropathy. *Bone Marrow Transplant* 2010.
- [ Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, Doi S, Kokubun N, Kamijo M, Yoshikawa H, Abe K, Nishida Y, Okada K, Sekiguchi K, Sakamoto K, Kusunoki S, Sobue G, Kaji R. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:832-8.

- [ Leger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies IS. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:130-40.
- [ Liu J, Wang L-N, McNicol Ewan D. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009950.pub3/abstract>.
- [ Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, Rajabally YA, Winer JB, Reilly MM. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:33-7.
- [ Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002827.pub4/abstract>.
- [ Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD003280.
- [ Markvardsen LH, Overgaard K, Heje K, Sindrup SH, Christiansen I, Vissing J, Andersen H. Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57:70-6.
- [ Martinez-Martinez L, Lleixa MC, Boera-Carnicero G, Cortese A, Devaux J, Siles A, Rajabally Y, Martinez-Pineiro A, Carvajal A, Pardo J, Delmont E, Attarian S, Diaz-Manera J, Callegari I, Marchioni E, Franciotta D, Benedetti L, Lauria G, de la Calle Martin O, Juarez C, Illa I, Querol L. Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to HLA-DRB15. *J Neuroinflammation* 2017;14:224.
- [ 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.
- [ Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015; (8). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003906.pub4/abstract>.
- [ Merkies IS, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol* 2016;75:199-206.
- [ Mevorach D, Reiner I, Grau A, Ilan U, Berkun Y, Ta-Shma A, Elpeleg O, Shorer Z, Edvardson S, Tabib A. Therapy with eculizumab for patients with CD59 p.Cys89Tyr mutation. *Ann Neurol* 2016;80:708-17.

- [ Nobile-Orazio E, Cocito D, Briani C, Plasmati R, Schenone A, Gallia F, Marjanovic I, Suffredini AL. High-dose Ig VENA is well tolerated and efficacious in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurol Sci* 2017;38:899-902.
- [ Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493-502.
- [ Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:729-34.
- [ Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RAC, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2017; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010369.pub2/abstract>.
- [ Press R, Askmark H, Svenningsson A, Andersen O, Axelson HW, Stromberg U, Wahlin A, Isaksson C, Johansson JE, Hagglund H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:618-24.
- [ Press R, Hiew FL, Rajabally YA. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand* 2016;133:228-38.
- [ Pritchard J, Hughes Richard AC, Hadden Robert DM, Brassington R. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016; (11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008630.pub4/abstract>.
- [ Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C, Lifermann F, Liozon E, Ruivard M, Godmer P, Limal N, Mekinian A, Papo T, Ruppert AM, Bourgarit A, Bienvenu B, Geffray L, Saraux JL, Diot E, Crestani B, Delbrel X, Sailer L, Cohen P, Le Guern V, Terrier B, Groh M, Le Jeune C, Mouthon L, Ravaud P, Guillevin L. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175-86.
- [ Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017;13:533-47.

- [ Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017;55:802-9.
- [ Rajabally YA. Unconventional treatments for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurodegener Dis Manag* 2017;7:331-42.
- [ Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74:1680-6.
- [ Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, Ruivard M, Terrier B, Pagnoux C, Mouthon L, Guillevin L. Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev* 2014;13:197-205.
- [ Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Bienvenu B, Terrier B, Pagnoux C, Mouthon L, Guillevin L. Mononeuritis multiplex predicts the need for immunosuppressive or immunomodulatory drugs for EGPA, PAN and MPA patients without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev* 2014;13:945-53.
- [ Seta T, Nagayama H, Katsura K, Hamamoto M, Araki T, Yokochi M, Utsumi K, Katayama Y. Factors influencing outcome in Guillain-Barre Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:491-6.
- [ Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Reiser M, Sommer C. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:165-79.
- [ Stork ACJ, T. LMP, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005376.pub3/abstract>.
- [ Suppiah R, Hadden RD, Batra R, Arden NK, Collins MP, Guillevin L, Jayne DR, Luqmani RA. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2214-22.
- [ Svahn J, Petiot P, Antoine JC, Vial C, Delmont E, Viala K, Steck AJ, Magot A, Cauquil C, Zarea A, Echaniz-Laguna A, Iancu Ferfaglia R, Gueguen A, Magy L, Leger JM, Kuntzer T, Ferraud K, Lacour A, Camdessanche JP. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017.
- [ Tackenberg B, Lunemann JD, Steinbrecher A, Rothenfusser-Korber E, Sailer M, Bruck W, Schock S, Zschenderlein R, Zipp F, Sommer N. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2007;68:1622-9.
- [ Üçeyler N, Geng A, Reiners K, Toyka KV, Sommer C. Non-systemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients. *J Neurol* 2015;262:2092-100.
- [ Umapathi T, Hughes Richard AC, Nobile-Orazio E, Léger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database*

- of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003217.pub5/abstract>.
- [ van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2016;38 Suppl 1:110-22.
  - [ van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:35-46.
  - [ van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JC, Vogels OJ, Hadden RD, Kleine BU, van Norden AG, Verschuuren JJ, Dijkgraaf MG, Vermeulen M. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-53.
  - [ van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004429.
  - [ Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:346-52.
  - [ Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2011;8:48-58.
  - [ Vrancken AF, Hughes RA, Said G, Wokke JH, Notermans NC. Immunosuppressive treatment for non-systemic vasculitic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006050.
  - [ Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 2010;67:781-7.
  - [ Walgaard C, Lingsma HF, van Doorn PA, van der Jagt M, Steyerberg EW, Jacobs BC. Tracheostomy or Not: Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Guillain-Barre Syndrome. *Neurocrit Care* 2017;26:6-13.
  - [ White C, M., van Doorn PA, Garssen MPJ, Stockley RC. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (12). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008146.pub2/abstract>.
  - [ White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003904.
  - [ Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92:467-79.
  - [ Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27.

- [ Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcindag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
- [ Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Transfus Med* 2015;25:79-84.
- [ Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hewamadduma C, Hadjivassiliou M. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. *J Neurol* 2016;263:1903-10.

## 14 Anhang

### 14.1 Zulassungsstatus der Immunglobuline bei GBS, CIDP und MMN in Deutschland mit Stichdatum 30.4.18

	Gamunex	IgVena	Kiovig	Octagam	Privigen
GBS*	X	X		X	X
CIDP**	X	X		X	X
MMN			X		

\*bei GBS auch Flebogamma, Gammagard, Intratect, IQYMUNE

\*\*für S.C. Anwendung: Hizentra

# Impressum

© 2018 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

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, 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. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen

Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung:	10/2008
Überarbeitung von:	04/2018
Nächste Überprüfung geplant:	03/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online