

## Polyneuropathie – Therapie

B. Schlotter-Weigel

D. E. Pongratz

### Polyneuropathy – treatment

**Glossar:** AMA=antimitochondriale AK; ANA=antinukleäre Antikörper; ANCA=antineutrophile cytoplasmatische Antikörper; AK=Antikörper; CIDP=chronische inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikulopathie; ds-DNS-AK=doppelsträngige DNS-Antikörper; GBS=Guillain-Barré-Syndrom; GM1-/GM2-/GQ1b-/Gd1a-AK=Gangliosid AK; HNPP=Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen; IVIG=intravenöse Immunglobulingabe; MAG=Myelin-assoziiertes Glykoprotein; MGUS=monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz; MMN=Multifokale motorische Neuropathie; MRT=Magnetresonanztomographie; PNP=Polyneuropathie; PMP=peripheres Myelin-Protein; SGPG=Sulfolucuronyl-Paragloboside

### Primär demyelinisierende Polyneuropathien (immunvermittelt)

#### Guillain-Barré-Syndrom (und Unterformen) / chronische inflammatorisch-demyelinisierende Polyradikulopathie / Paraproteinämien

Die intravenöse hochdosierte Immunglobulingabe (IVIG) mit 0,4 g/kg KG über 5 Tage wird beim GBS als nicht-invasive Therapieform meist bevorzugt und ist in ihrer Wirkung der Plasmapherese gleichzusetzen (37). Glukokortikoide zeigen beim GBS keinen Effekt (17, 18). Bei Übergang in die chronische GBS-Form, die chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) und bei der relapsierenden Form sind Glukokortikoide indiziert (initial 1–1,5 mg/kg KG, meist 80–120 mg/die), auch die Plasmapherese kommt zum Einsatz (38). Die positive Wirkung von IVIG bei CIDP wurde in mehreren Studien belegt (39). Tritt unter diesen Therapien keine Besserung ein, kommen zusätzlich immunsuppressive Substanzen wie Azathioprin, Methotrexat und Cyclophosphamid zum Einsatz. Eine Studie (11) zeigte jedoch keinen weiteren Nutzen durch Gabe von Azathioprin in Kombination mit Glukokortikoi-

den. In Einzelfällen konnte eine Stabilisierung oder Besserung durch Gabe von Cyclosporin A erzielt werden in einer Anfangsdosis von 3–5 mg/kg KG/die (24). CIDP-Patienten mit proximalen und distalen Paresen scheinen von einer Glukokortikoidgabe zu profitieren, unabhängig ob es sich um eine CIDP oder eine CIDP-MGUS handelt (2). Bei Paraproteinämien bei zugrunde liegendem Plasmozytom und M. Waldenström wird die jeweilige Grunderkrankung therapiert. Plasmapherese kann effektiv sein bei IgA- und IgG-MGUS (12). Patienten mit monoklonaler IgM-Gammopathie mit oder ohne MAG-AK, können von intensivierten immunmodulierenden Therapien profitieren, wie einige Untersuchungen gezeigt haben: unter anderem von Plasmapherese (16), Plasmapherese plus iv-Cyclophosphamid (3), Plasmapherese plus Chlorambucil (32), hochdosierter intravenöse Immunglobulingabe (IVIG) (7), der Gabe von alpha-Interferon (25). Nicht immer spricht diese Neuropathie auf eine zytostatische Therapie an (29).

#### Multifokale Motorische Neuropathie

Viele Autoren berichteten über die Behandlung mit Glukokortikoiden allein (36) oder in Kombination mit Plasmapherese oder immunsuppressiven Substanzen (14). Nur bei wenigen Patienten wurde damit eine Besserung erzielt (8), wesentlich mehr zeigten sogar eine klinische Verschlechterung (10). Seit 1992 ist bekannt, dass diese Neuropathie sehr gut auf hoch-dosierte IVIG-Gabe (0,4 g/kg KG über 5 Tage) anspricht (21). Diese Therapie muss zyklisch durchgeführt werden zunächst im Abstand von 4–6 Wochen, da die Wirkung nach einiger Zeit nachlässt. Im Verlauf wird versucht, das Zeitintervall zwischen den Zyklen zu strecken und die Dosis pro Zyklus zu verringern. Die einzig wirksame Therapie-Alternative zur IVIG-Behandlung besteht nach derzeitigem Wissensstand in der hochdosierten intravenösen Gabe von Cyclophosphamid mit anschließender oraler Erhaltungstherapie. Der Effekt zeigt sich erst verzögert nach 2–5-monatiger Therapie (14). Diese Therapie ist nebenwirkungs-

#### Institut

Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik LMU München

#### Korrespondenz

Dr. med. Beate Schlotter-Weigel · Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik LMU München · Ziemssenstraße 1 · 80336 München · Tel.: 089/51607470 · Fax: 089/51607402 · Fax: b.schlotter@fbs.med.uni-muenchen.de

eingereicht: 6.5.2002 · akzeptiert: 31.7.2002

#### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:2076–2078 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

reich und kann bei den meist jüngeren Patienten nur über einen limitierten Zeitraum fortgeführt werden.

**kurzgefasst:** Immunglobuline sind die Therapie der ersten Wahl beim Guillain-Barré-Syndrom und bei der Multifokalen Motorischen Neuropathie.

## Primär axonale Polyneuropathien

### Axonales GBS und Miller-Fisher-Syndrom

Bei diesen Neuropathien kommt wie beim GBS eine hochdosierte Immunglobulin-Therapie zum Einsatz (s. Therapie GBS und Unterformen).

### Vaskulitische Neuropathien

Eine vaskulitische Neuropathie bei systemischer Vaskulitis stellt eine von multiplen möglichen Organbeteiligungen dar und wird wie eine systemische Vaskulitis behandelt. Das Therapieschema richtet sich nach Schweregrad und Progredienz der Erkrankung. Die Standardtherapie besteht aus Glukokortikoiden in Kombination mit Zytostatika wie Cyclophosphamid oder Methotrexat. Therapeutische Studien konnten die Wirkung von Cyclophosphamid bei systemischer Vaskulitis, v.a. bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden belegen (33). Initial ist die Therapie hochdosiert zur Remissionsinduktion mit Glukokortikoiden 1 mg/kg KG/die und Cyclophosphamid 2 mg/kg KG/die oder alternativ anstelle von Cyclophosphamid das Zytostatikum Methotrexat mit 15–25 mg/Woche. Bei klinischer Besserung wird versucht, eine möglichst niedrigdosierte Erhaltungstherapie zu etablieren (23). Glukokortikoide werden bei Besserung langsam reduziert und nach einem Zeitraum von 6–12 Monaten abgesetzt. Aufgrund der Substanztoxizität ist man dazu übergegangen, Cyclophosphamid zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, 3–6 Monate nach Remission, durch Azathioprin oder Methotrexat zu ersetzen. Studien zeigten keine höhere Rezidivrate über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach Therapiebeginn, jedoch einen Trend zu weniger Nebenwirkungen (22). Azathioprin (2 mg/kg KG/die) wird in der Regel nicht zur Induktionstherapie einer systemischen Vaskulitis eingesetzt, eignet sich aber als Rezidiv-Prophylaxe, wenn es unter Cyclophosphamid oder Methotrexat zu einer Remission gekommen ist (13).

Bei schweren Krankheitsverläufen können additiv Plasmapherese oder IVIG eingesetzt werden (13, 34) und Glukokortikoide in einer Höhe von bis zu 1000 mg/die über 3–5 Tage als initiale intravenöse Pulstherapie. Neuere Substanzen zur Erhaltungstherapie und bei Versagen der Remissionstherapie sind Mycophenolat mofetil und Leflunomid (26, 30). Über die Wirkung der Plasmapherese additiv zur Immunsuppression gibt es keine einheitliche Meinung. IVIG-Behandlungen scheinen bei 40–75% der Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis einen gute Wirksamkeit zu zeigen (34). Zur Behandlung einer Vaskulitis bei Hepatitis B (assoziiert mit Panarteritis nodosa) und Hepatitis C (assoziiert mit Kryoglobulinämie) kommt in erster Linie eine antivirale Therapie mit Interferon-alpha plus Ribavirin zum Einsatz (9). Bei Versagen dieser Therapie wurde der Einsatz von Glukokortikoiden und Zytostatika, ggf. auch Plasmapherese beschrieben (27). Dazu existieren noch keine studienkontrollierten Daten.

**kurzgefasst:** Die medikamentöse Behandlung der vaskulitischen Neuropathie bei systemischer Vaskulitis richtet sich nach Progredienz und Schweregrad der Erkrankung. Man unterscheidet zwischen einer hochdosierten Remissionstherapie und einer möglichst niedrigdosierten Erhaltungstherapie.

### Nicht-systemische vaskulitische Neuropathie

Im Gegensatz zur primären systemischen Vaskulitis kann bei der nicht-systemischen vaskulitischen Neuropathie zunächst eine Monotherapie mit Glukokortikoiden (1 mg/kg KG/die) ausreichen. Bei Progression der Neuropathie kann zusätzlich Cyclophosphamid gegeben werden, bei leichteren Verläufen auch Azathioprin. Sind über einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten die neurologischen Defizite rückläufig und treten keine neuen Symptome auf, kann Cyclophosphamid langsam ausgeschlichen und reduziert werden. Auch die Glukokortikoide werden langsam reduziert, aber in der niedrigstmöglichen Dosierung als Rezidivprophylaxe über mindestens 12 Monate beibehalten (41).

### Paraneoplastische Neuropathien

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass periphere neurologische Symptome bei Neoplasien resistent sind gegenüber immunsuppressiven Therapien oder Plasmapherese (15). Die positive Wirkung von IVIG wurde erstmals 1993 beschrieben (28), scheint aber mit dem frühen Einsatz der Therapie nach Auftreten der neurologischen Symptome zu korrelieren.

### Metabolisch-toxische Neuropathien

Bei der **diabetischen Neuropathie** ist eine gute Blutzucker-Einstellung die Basistherapie. Hierunter sind ein präventiver Effekt und eine langsamere Progression der Neuropathie zu beobachten (35). In Kurzzeit-Studien mit C-Peptid zeigte sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ein positiver Effekt auf die Funktionen sensibler und autonomer Nerven (20). Aldose-Reduktase-Hemmer scheinen in der Frühphase der diabetischen Neuropathie einen positiven Effekt zu haben (4). Unter der Gabe von Gamma-Linolensäuren wurde eine Verbesserung sensibler und motorischer NLG beschrieben (5). Der Einsatz von rekombinantem Nervenwachstums-Faktor hat bislang noch keine signifikanten Effekte gezeigt (1). In Kurzzeit-Beobachtungen über 3 Wochen zeigte Alpha-Liponsäure intravenös verabreicht eine signifikante Besserung von Schmerzen und Neuropathie (40). Bei der diabetischen Amyotrophie (auch diabetische Polyradikulopathie) können Immunglobuline zu einer Besserung führen (31). Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen stehen vor allem Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin) und Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin) zur Auswahl (19).

Bei der **Alkohol-toxischen PNP** sollten neben Alkohol-Karenz auch nutritiv bedingte Vitaminmängel ausgeglichen werden. Bei den Metall-Neuropathien kann ein Therapieversuch mit Chelat-Bildnern (Penicillamin) durchgeführt werden, hierzu gibt es jedoch keine kontrollierten Studien (6).

## Literatur

- 1 Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 3: 695–702
- 2 Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989; 46: 878–884
- 3 Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody associated with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology* 1995; 45: 1577–1580
- 4 Boulton AJM, Levin S, Comstock JA. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologica* 1990; 33: 431–437
- 5 Boulton AJM, Ziegler D, Scarpello J et al. A multicentre double-blind trial of gamolenic acid in diabetic peripheral sensorimotor neuropathy. *Diabetologica* 1997; 40 (Suppl 1): 117
- 6 Chalk CH. Acquired peripheral neuropathy. *Neurologic clinics* 1997; 15: 501–521
- 7 Cook D, Dalakas M, Galdi A et al. High dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990; 40: 212–241
- 8 De Carvalho M, Luis ML. Relapsing chronic low-dose corticosteroid-responsive multifocal motor neuropathy with conduction block. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; 37: 95–97
- 9 Donada C, Crucitti A, Donadon V, Chemello L, Alberti A. Interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 92: 2983–2984
- 10 Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright L, Gregson N, Jacobs J. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 778–783
- 11 Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Duabe J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35: 1173–1176
- 12 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
- 13 Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolf SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76–85
- 14 Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991; 30: 397–401
- 15 Graus F, Vega F, Delattre JY et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal antibodies. *Neurology* 1992; 42: 536–540
- 16 Haas DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988; 23: 394–396
- 17 Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré-Syndrom, part I. *Muscle Nerve* 1995a; 18: 137–153
- 18 Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré-Syndrom, part II. *Muscle Nerve* 1995b; 18: 154–164
- 19 Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6(Suppl): 61–68
- 20 Johannsson BL, Borg K, Fernquist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 181–189
- 21 Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992; 42: 506–509
- 22 Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666–2673
- 23 Langford CA. Management of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 1134–1139
- 24 Mahattanakul LW, Crawford TO, Griffin JW, Goldstein JM, Cornblath DR. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 185–187
- 25 Mariette X, Chastang C, Clavelou P et al. A randomised trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 28–34
- 26 Metzler C, Loew-Friedrich & block, Reinhold-Keller E, Fink C, Gross WL. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1466
- 27 Misiani R, Bellavista P. Mixed cryoglobulinemia. A guide to drug treatment. *Clin Immunother* 1996; 5: 115–121
- 28 Moll JWB, Henzen-Logmans SC, van der Meche FGA, Vecht CHJ. Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 112
- 29 Nobile-Orazio E, Baldini L, Barbieri S et al. Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann Neurol* 1988; 24: 94–97
- 30 Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FL. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–1971
- 31 Ogawa T, Taguchi T, Tanaka Y, Ikeguchi K, Nakano I. Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Intern Med* 2001; 40: 349–352
- 32 Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM et al. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 243–247
- 33 Rasmussen NJD, Abramowicz D, Andrassy K, Bacon PA, Cohen Tervaert JW, Dadoniené J. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101(Suppl): 101
- 34 Richter C, Schnabel A, Csernok E, de Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 2–7
- 35 The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561–568
- 36 Van den Berg LH, Lockhorst H, Wokke JHJ. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997; 48: 1135
- 37 Van der Meché FGA, Schmitz PIM and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré-Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 236: 1123–1129
- 38 Van der Meché FGA, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(suppl): 914–931
- 39 van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209–212
- 40 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnua KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multi-center randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologica* 1995; 38: 1425–1433
- 41 Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic Neuropathy. *Neurol Clin* 1992; 10(3): 761–781