

01. Dezember 2016

Diagnose und Therapie der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie

Dezember 2016

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist mit einer Prävalenz von 0,8 bis 8,9 pro 100.000 Einwohner die häufigste behandelbare Polyneuropathie. Sie hat typischerweise einen rezidivierenden oder chronisch progredienten Verlauf mit einer Kombination aus proximalen oder distalen Paresen sowie symmetrischen Sensibilitätsstörungen und entwickelt sich über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen. Zahlreiche Untersuchungen stützen die Hypothese, dass es sich bei der CIDP um eine autoimmunvermittelte Erkrankung handelt, wobei im engeren Sinne der Nachweis der genauen immunologischen Zielstruktur bisher nicht gelungen ist. Da die Erkrankung im Verlauf typischerweise mit einer progredienten Behinderung einhergeht, ist die frühzeitige Diagnosestellung vor dem Hintergrund einer gleichzeitig guten Behandelbarkeit unbedingt notwendig und daher die Kenntnis der zahlreichen Krankheitsvarianten daher unerlässlich.

Inzwischen wird die Erkrankung in **zahlreiche Unterformen** eingeteilt, so dass vielmehr von einer **CIDP-Spektrum-Erkrankung** gesprochen werden kann. Unter den Begriff der inflammatorischen Neuropathien fallen darüber hinaus die **multifokale erworbene demyelinisierende sensomotorische Mononeuropathie (MADSAM; Lewis-Sumner-Syndrom)** sowie die **distal erworbene demyelinisierende symmetrische Neuropathie (DADS-Neuropathie)**, die **rein motorische CIDP (pure motor CIDP)**, die **rein sensorische CIDP (pure sensory CIDP)** sowie die **chronische immunvermittelte sensible Polyradikulopathie (CISP) und eine fokale CIDP Variante**. Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) wird inzwischen nicht mehr zu den CIDP-Varianten gezählt.

Aktuelle Studien weisen darüber hinaus auf eine eigenständige Krankheitsentität der sogenannten **paranodalen Nodopathien** hin, die sich durch das Vorkommen von Autoantikörpern gegen Strukturen der Ranvier'schen Schnürringe, auszeichnet. Diese Erkrankungen unterscheiden sich in der klinischen Präsentation und sind auch einer konventionellen Immuntherapie nicht zugänglich (siehe unten).

Klinik

Bei der typischen CIDP besteht eine Dysfunktion von motorischen und sensiblen Nerven, die mit peripher verteilten Lähmungserscheinungen sowie sensiblen Störungen einhergehen. Wenngleich hier von einer typischen CIDP-Variante gesprochen wird, sind von dieser Variante lediglich ca. 50% der Patienten betroffen.

Die sensibel dominante CIDP-Variante tritt bei 5 bis 35% der Betroffenen auf und beginnt typischerweise mit einer Hypästhesie im Bereich der unteren Extremitäten. Insbesondere die rasche Progredienz dieser Defizite sowie der Ausschluss anderer Polyneuropathie-Ursachen können hier zur Diagnosestellung führen. Im Verlauf dieser Variante entwickeln zahlreiche Patienten auch leichte motorische Defizite. Ca. 5% der Patienten zeigen neben einer schweren sensiblen Störung eine deutliche sensible Ataxie, die mit einem hohen Behinderungsgrad einhergeht.

Während bei der typischen CIDP-Form ein Nebeneinander von proximal betonten Paresen und distal betonten sensiblen Störungen vorliegt, zeichnet sich die DADS-Variante durch eine typischerweise distal symmetrische hochgradige sensible Störung aus. Dieser Phänotyp ist häufig mit dem Nachweis von monoklonalem IgM-Paraprotein assoziiert. In diesem Fall können bei zahlreichen Patienten Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein (Anti-MAG-Antikörper) nachgewiesen werden.

Die motorisch dominanten Verlaufsformen werden in 7 bis 10% der Patienten beschrieben und sind vor allen

Dingen bei Patienten unter dem 20. Lebensjahr anzutreffen. Das MADSAM ist durch eine typischerweise asymmetrisch multifokale Mononeuropathie charakterisiert, die insbesondere die oberen Extremitäten betrifft und in 6 bis 15% der Patienten auftritt. Bei diesen Patienten zeigen sich vor allem in der elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik sowohl an sensiblen als auch an motorischen Nervenfasern Leitungsblöcke, die häufig mit einem hohen Lähmungsgrad bei gleichzeitig geringer Muskelatrophie einhergehen.

Während die CIDP typischerweise durch eine langsam progrediente Symptomatik über wenigstens 8 Wochen gekennzeichnet ist, ist das Guillain-Barré-Syndrom (oder AIDP) durch rasch progrediente Paresen innerhalb von 4 Wochen gekennzeichnet. Nichtsdestotrotz kann sich auch eine CIDP-Variante als sogenannte rapid-progrediente CIDP manifestieren und zur Fehldiagnose einer AIDP führen. Wie diese beiden Verlaufsformen klar voneinander abzugrenzen sind, ist bisher Gegenstand weiterer Untersuchungen. Mit der elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik ist dies bisher nicht sicher möglich, Studien zur Anwendung von Nerven-Ultraschall zeigen jedoch, dass damit möglicherweise eine genauere Abgrenzung zwischen AIDP und rapid-progressiver CIDP möglich ist.

Diagnose

Die Diagnostik der CIDP stellt eine der größten Herausforderung in der Behandlung der Erkrankung dar. Neben der variablen klinischen Manifestationsform kommt insbesondere erschwerend hinzu, dass es keine eindeutigen klinischen, serologischen oder elektrophysiologischen Zeichen gibt, die zur sicheren Diagnosestellung führen. Lediglich die typische Konstellation aller diagnostischen Modalitäten geht mit einer hohen Sensitivität zur Diagnosestellung einher.

Die Diagnose der CIDP basiert dabei im Wesentlichen auf klinischen und elektrophysiologischen Kriterien. Zahlreiche Kriterien wurden in der Vergangenheit vorgeschlagen, in den letzten Jahren haben sich die Kriterien der Europäischen Neurologischen Gesellschaft (EFNS) und der Peripheral Nerve Society (PNS) zur Diagnosestellung durchgesetzt. Die Kriterien kombinieren klinische und elektrophysiologische Parameter zur Definition einer CIDP.

Als supportive Kriterien gelten das erhöhte Liquoreiweiß sowie eine Anreicherung von Gadolinium im Bereich der Nervenwurzeln oder Nervenplexus mittels MRT sowie typische nervenbiopsische neuropathologische Befunde. Elektrophysiologisch basiert die Diagnosestellung auf dem Nachweis von eindeutig demyelinisierenden Schädigungen im Bereich der motorischen Nerven. Diese beinhalten den Nachweis einer Verlängerung der distal motorischen Latenzen, einer Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit sowie einer Verlängerung der F-Wellen-Latenz oder dem Nachweis von inkompletten Leitungsblöcken in wenigstens zwei der untersuchten Nerven. Damit ist die Diagnosestellung einer definitiven CIDP möglich.

Erschwert ist damit die Diagnosestellung der rein sensorischen sowie eher wurzelnahen klinischen Verlaufsvarianten, da in diesem Fall eine Diagnosestellung über diese Leitlinien nicht möglich ist. Hierbei führen insbesondere die supportiven Kriterien zu einer Diagnosestellung.

Therapie

Zur Therapie der CIDP existieren zahlreiche kontrollierte Studien, so dass hier für einzelne Substanzen mit einer guten Evidenzlage behandelt werden kann. Über einen genauen Therapiealgorithmus herrscht jedoch bisher keine Einigkeit, da bisher keine der therapeutischen Möglichkeiten eine eindeutige Überlegenheit gegenüber den anderen Therapievarianten zeigen konnte.

Die größte Evidenz zur Behandlung der CIDP existiert dabei für eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg). Ein typisches Therapieschema besteht hierbei aus einer Induktionstherapie mit einer Gabe von 2 g IVIg pro kg Körpergewicht. Anschließend erfolgt dann alle 4 Wochen die Gabe von 1 g IVIg pro kg Körpergewicht. Zur Behandlung der CIDP sind zahlreiche IVIg-Präparate zugelassen. Bisher konnte jedoch keines eine eindeutige Überlegenheit zeigen, wenngleich sich die verschiedenen Präparate in ihrer IgG-Zusammensetzung voneinander unterscheiden. Auch wenn es sich hierbei auch um eine langfristig gut verträgliche Therapie handelt, fallen insbesondere die hohen Therapiekosten sowie der hohe ambulante Aufwand ins Gewicht. Vereinzelt werden schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine Hämolyse oder allergische Reaktionen beschrieben. Ein selektiver IgA-Mangel ist eine Kontraindikation für die Behandlung mit IVIg. Dosis und Therapieintervalle hängen sehr vom individuellen Krankheitsverlauf ab. In der Literatur existieren mehrere Dosis-

Deeskalationsschemata, wobei dies in jedem einzelnen Fall letztlich individuell titriert werden muss. Wenngleich es immer wieder Fälle einer langfristigen Remission der Erkrankung gibt, ist häufig eine dauerhafte Therapie nötig.

Mit etwas geringerer Evidenz, jedoch gleicher Wirksamkeit wird, im Gegensatz zur AIDP, der Einsatz von Kortikosteroiden befürwortet. Nach Induktionstherapie erfolgt auch hier eine individuelle Dosis-Titration. Wenngleich Steroide in der Behandlung ökonomischer sind, ist insbesondere bei längerfristiger und höher dosierter Gabe an die langfristigen Steroidtherapiefolgen zu denken. Im direkten Vergleich zwischen intravenösen Immunglobulinen und Kortikosteroiden konnte zwar keine der Therapien eine Überlegenheit gegenüber der anderen Therapievariante nachweisen, jedoch zeigt sich für die Therapie mit Kortikosteroiden eine längere Remissionsphase.

Als dritte Therapiesäule wird die Plasmapherese wirksam eingesetzt, wobei dies aufgrund der Invasivität der Prozedur die dann in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden muss, häufig erst als Drittlinientherapie eingesetzt wird. Die klinische Erfahrung zeigt, dass das Ansprechen auf IVIg oder Kortikosteroide durchaus unterschiedlich sein kann.

Es gibt zahlreiche Patienten die auf eine der Therapieformen signifikant ansprechen, während die andere Therapieform keine Wirksamkeit zeigt. Daher gibt es momentan auch von den Fachgesellschaften keine klare Empfehlung, welche Erstlinientherapie verwendet werden sollte. Große nicht randomisierte Studien konnten ein Ansprechen von 50 bis 70% auf eine Erstlinientherapie zeigen. Unter der Gruppe der Non-Responder konnten dann mit einer Zweitlinientherapie weitere 50% der Patienten erfolgreich behandelt werden. Im Falle eines Therapieversagens ist die wissenschaftliche Evidenz zur Frage von alternativen Therapiemethoden deutlich geringer. Positive Berichte in kleineren Fallserien existieren für Rituximab und Alemtuzumab. Positive Einzelfallberichte existieren auch für Natalizumab. In einer kleineren Kohorte konnte in schweren Fällen auch die Wirksamkeit einer autologen Stammzelltransplantation gezeigt werden.

Als neuere Therapiealternative zu IVIg etabliert sich momentan die Gabe von subkutanen Immunglobulinen (SCIg). Diese bisher in der Therapie von primären Immundefekten erfolgreich eingesetzte Therapie ist vermutlich der Gabe der IVIg in der Wirksamkeit gleichwertig, wobei insbesondere hierbei, da die Therapie vom Patienten selbst durchgeführt werden kann, eine höhere Patientenautonomie möglich ist. Hierzu laufen momentan mehrere Zulassungsstudien von mehreren Herstellern.

Unter den zahlreichen Therapie-refraktären Fällen konnten zuletzt Fälle mit einem klinisch unterschiedlichen Phänotyp herausgearbeitet werden. Diese zeigten neben den typischen Zeichen einer CIDP häufig eine deutliche sensible Ataxie. In wenigen dieser Fälle konnten hochspezifische Autoantikörper gegen Strukturen der Ranvier'schen Schnürringe nachgewiesen werden, so dass hier möglicherweise von einer unterschiedlichen Krankheitsentität auszugehen ist. Es konnten dazu mehrere kleine Fallserien publiziert werden, in denen diese sonst Therapie-refraktären Formen auf einen Behandlungsversuch mit Rituximab ansprechen, welche gegen B-Zellen und damit gegen die Produktion von Autoantikörpern gerichtet ist. Es erfolgen momentan mehrere systematische Untersuchungen zur Detektion dieser Antikörper. Wenngleich es sich hierbei um wenige Fälle handeln mag, ist auch hier eine frühzeitige Diagnosestellung sinnvoll, da die Erstlinientherapien hier mit zahlreichen Fällen nicht zur klinischen Verbesserung geführt haben. Insbesondere vor dem Hintergrund eines damit verfügbaren serologischen Biomarkers, könnte damit zukünftig vielleicht die Therapie frühzeitiger eingeleitet werden.

Zusammenfassung

Bei der CIDP handelt es sich um eine chronisch inflammatorische Polyneuropathie, die einer immunmodulatorischen Therapie gut zugänglich ist. Über die Pathophysiologie existieren zahlreiche humorale und zellulär vermittelte Hypothesen, wenngleich der abschließende Nachweis des genauen autoimmunologischen Ziels bisher nicht gelungen ist. Die frühe Diagnosestellung ist vor dem Hintergrund einer effektiven Therapiemöglichkeit mit intravenösen Immunglobulinen oder Kortikosteroiden enorm wichtig. Hierbei kommt es insbesondere auf die genaue Erfassung des klinischen Phänotyps sowie der dazu korrelierenden elektrophysiologischen Zusatzdiagnostik, ggf. unter Hinzunahme liquorchemischer, MR-tomografischer oder neuropathologischer Parameter an. Am Horizont zeichnet sich eine weitere Verlaufsvariante, ggf. sogar eine neue Krankheitsentität ab, die dann über serologische Marker in Form von neuen Autoantikörpern diagnostiziert werden kann. Dies ist vor

dem Hintergrund einer andersartigen Immuntherapie, z. B. mit Rituximab, zur Verhinderung einer raschen Krankheitsprogression bei diesen Patienten enorm wichtig.

PD Dr. med. Tim Hagenacker

Ltd. Oberarzt
Facharzt für Neurologie und Spezielle Intensivmedizin, Schmerztherapie
Leiter der Spezialambulanz für Erkrankungen des peripheren Nervensystems
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)

Hufelandstr.55
D-45147 Essen

Tel: +49 201 / 723-6513
Fax: +49 201 / 723-6961
E-Mail: tim.hagenacker@uk-essen.de