

## Σύγχρονη θεραπεία χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευρίτιδας (CIDP)

Δημητρίου Αικατερίνη, Ρέντζος Μιχαήλ, Ζούβελου Βασιλική, Ευδοκίμους Ιωάννης.

Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα (CIDP) είναι μια αισθητικοκινητική νευροπάθεια. Παραλλαγές της CIDP με διαφορετικές κλινικές παρουσιάσεις, αλλά και αντίστοιχη ποικιλία τρόπων θεραπείας έχουν περιγραφεί. Γενικά, οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για την CIDP περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή κυρίως, αλλά και τη πλάσμαφαίρεση. Συνολικά περίπου το 66% των ασθενών ανταποκρίνονται σε μία από τις θεραπείες πρώτης γραμμής. Ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζαθειοπρίνη και μεθοτρεξάτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όταν η απάντηση στις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής είναι ανεπαρκής. Σε δυσεπίλυτες περιπτώσεις, η κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κύτταρων έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Χρησιμοποιείται επίσης η εκλεκτική ανοσοθεραπεία με παραγόντες όπως etanercept και το rituximab, καθώς και η ιντερφερόνη. Αν η πρώτη γραμμής θεραπεία είναι αποτελεσματική, θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί το μέγιστο όφελος και στη συνέχεια να μειώνεται η δόση για να καθοριστεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης. Αν η απάντηση είναι ανεπαρκής ή οι δόσεις συντήρησης της αρχικής θεραπείας έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παρενεργειών, οι εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις πρώτης γραμμής θα πρέπει να εξεταστούν πρώτα πριν τη δοκιμή συνδυασμού θεραπειών ή την προσθήκη ενός ανοσοκατασταλτικού ή ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου. Συμβουλές για την άσκηση, τη διατροφή, τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και τον τρόπο ζωής, καθώς και φυσικοθεραπεία και ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην θεραπευτική φαρέτρα. Οι πρόσφατες εξελίξεις προσφέρουν νέες στρατηγικές και φαρμακευτικές επιλογές για τη διαχείριση αυτού του συνδρόμου. Σε αυτό το άρθρο, αναφέρονται οι πρόσφατες στρατηγικές θεραπείας σε συνδυασμό με την εμπειρία μας στην αντιμετώπιση των ασθενών με CIDP.

**Λέξεις κλειδιά:** χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, κορτικοστεροειδή, πλάσμαφαίρεση, κατευθυντήριες γραμμές, θεραπεία.

## Current treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy (CIDP)

Dimitriou Aikaterini, Rentzos Michael, Zouvelou Vasiliki, Evdokimidis Ioannis

1<sup>st</sup> Department of Neurology, Eginition Hospital, University of Athens

### ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy (CIDP) is a sensorimotor neuropathy that evolves over at least 2 months with either a progressive or a relapsing remitting course. Variants of CIDP with distinct clinical presentations have been described and their recognition is important because of varied treatment responses. The goals of treatment are to improve weakness, prevent disability, and induce and sustain a remission. It is important to achieve these goals in a cost-effective manner with minimal treatment-related adverse effects. The firstline treatments for CIDP include intravenous immunoglobulin (IVIg), prednisone, and plasma exchange (PE). These treatments have been shown to be effective, but whether one treatment is better than the others (in terms of improving weakness and inducing a remission) remains unclear. In general, about 66% of patients respond to one of the firstline treatments (corticosteroids, IVIg, or PE). Long-term immunosuppressants, such as azathioprine, methotrexate and mycophenolate mofetil, can be used, when the primary treatment is not sufficient or as steroid or IVIg-sparing agents. In intractable cases, cyclophosphamide with or without stem cell rescue has been shown to be effective. Advice about

foot care, exercise, diet, treatment of neuropathic pain, driving and life style management should be considered. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support and referral to a rehabilitation specialist should be considered. Recent advances have provided new strategies and options for management of this syndrome. In this article, we review the recent insights and treatment strategies along with our experience in the management of patients with CIDP.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, intravenous immunoglobulin, corticosteroid, plasma exchange, guidelines, treatment

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (CIDP) είναι μια χρόνια, συμμετρική η ασύμμετρη, αισθητικοκινητική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, προσβάλλουσα τα κεντρικά και τα περιφερικά τμήματα των άκρων με προοδευτική πορεία τουλάχιστον 2 μηνών [1,2]. Η ακριβής διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η νόσος επιδέχεται θεραπείας. Η αποτελεσματική θεραπεία της CIDP έχει ως αφετηρία την έγκαιρη διάγνωση, όταν ο βαθμός της αξονικής βλάβης είναι σχετικά ήπιος. Όταν υπάρχει σημαντική δευτερογενής αξονική βλάβη, η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να είναι ελλιπή. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση της αδυναμίας, η πρόληψη της αναπηρίας, και η διατήρηση της ύφεσης. Είναι σημαντικό η επίτευξη των στόχων αυτών να συνδυάζεται με οικονομικά αποδοτικό τρόπο, με ελάχιστες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτό το άρθρο, συζητούνται οι σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις σε συνδυασμό με την εμπειρία μας στη διαχείριση των ασθενών με CIDP

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Μπορεί να έχει χρόνια προοδευτική ή κατά ώσεις εξέλιξη ή αλλιώς να χαρακτηρίζεται από μεμονωμένες οξείες ώσεις που κατόπιν ακολουθούνται από υφέσεις. Παρατηρείται γενικευμένη κατάργηση των τενόντιων αντανάκλαστικών. Οι άρρωστοι παραπονούνται συχνά για πόνο. Η κατανομή των αισθητικοκινητικών ευρημάτων είναι συνήθως συμμετρική, αλλά στην αρχική φάση της νόσου μπορεί να είναι ασύμμετρη. Τα κρανιακά νεύρα προσβάλλονται περιστασιακά, με ιδιαίτερη προτίμηση στην VII συζυγία, αλλά μπορεί να προσβληθούν τα οφθαλμοκινητικά και τα προμηνικά νεύρα. Συχνά εμφανίζεται τρόμος μεγάλου πλάτους και μεταβαλλόμενης συχνότητας, ο οποίος φαίνεται να αποτελεί ενδεικτικό σημείο υποτροπής. [3-5]

Η CIDP θεωρείται αυτοάνοση νόσος, στην παθοφυσιολογία της οποίας συμμετέχει κυτταρική και χυμική ανοσία. Η ανοσολογική αιτιολογία της νόσου συνάγεται από την παρουσία παθολογικών ανοσοσφαιρίνων στο ENY και στη βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνδυασμού με μονοκλωνική γαμμασφαιρινοπάθεια, οι οποίες όμως κλινικά αντιστοιχούσαν περισσότερο σε χρόνια πολυνευροπάθεια. Παρόμοιοι μηχανισμοί φαίνεται να απο-

τελούν το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της κινητικής πολυνευροπάθειας με πολυπλοκά block αγωγιμότητας. Γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στον έλεγχο ενεργοποίησης των άωρων T- κυττάρων, πιθανώς να είναι σημαντικοί στην CIDP. Επίσης αντισώματα στις πρωτεΐνες της μυελίνης έχουν βρεθεί σε υποομάδες ασθενών. [3-5]

## ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς με πολύ ήπια συμπτώματα που επηρεάζουν λίγο η καθόλου τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής μπορούν να παρακολουθούνται χωρίς θεραπεία. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνων (IVIg) θα πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή αναπηρία. Η ύπαρξη αντενδείξεων για χρήση κορτικοστεροειδών θα επηρεάσει την επιλογή προς IVIg και το αντίστροφο. Η πλάσμαφαίρεση είναι αναλόγως αποτελεσματική, αλλά μπορεί να είναι λιγότερο ανεκτή. [6-8]

Η **ανοσοσφαιρίνη** είναι συχνά η πρώτη επιλογή, καθώς η βελτίωση μπορεί να είναι γρήγορη. Η αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης (IVIg) είναι συνήθως 2,0 g / kg, διαιρεμένη σε 5 ημέρες. [9] Θεραπεία με 2,0 g / kg είτε σε μία μέρα ή διαιρεμένη σε 2 ημέρες είναι επίσης αποτελεσματική. [10]. Γενικότερα, μία μετα-ανάλυση των τεσσάρων διπλών τυφλών τυχαίοποιημένων μελετών, με συνολικά 235 συμμετέχοντες έδειξε ότι η ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης 2,0 g / kg προσφέρει σημαντική βελτίωση στην αναπηρία, με διάρκεια 2-6 εβδομάδες [9-14] (Class I evidence, Recommendation Level A). Η βελτίωση ήταν συνολικά από 54-100%. Ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με IVIg πρέπει να υποβάλλονται και σε δεύτερη συνεδρία εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στην πρώτη. 15% με 30% των ασθενών απαιτούν μόνο μία συνεδρία θεραπείας με IVIg για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Γρήγορη έγχυση μέχρι 800ml/h έχει δοκιμασθεί, αλλά αυτός ο ρυθμός έγχυσης δεν συστήνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακές παθήσεις. [15] Άλλοι ερευνητές συστήνουν έγχυση με ρυθμό 200ml/h για να αποφευχθούν οι επιπλοκές. [16] Ασθενείς με καρδιακή πάθηση πιθανότατα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών με ρυθμούς έγχυσης >200ml/h [14].

Για αμιγώς κινητική CIDP, η IVIg θεραπεία θα πρέ-

πει να είναι η πρώτη επιλογή και αν τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση. Η θεραπεία με πρεδνιζόνη και πλάσμαφαίρεση έχει συσχετιστεί με επιδείνωση[17,18]και η χρήση τους δεν συνιστάται για τους ασθενείς με πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια (MMN). Η χρήση των χημιοθεραπευτικών σκευασμάτων συνήθως προορίζεται για ασθενείς με ελαττωμένη ανταπόκριση στην IVIg.

Το όφελος σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια φαίνεται όταν η συνολική IgM μειώνεται κατά 25% [19]. Μερικοί ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια έχουν μια σχετικά ήπια εξέλιξη, και οι κίνδυνοι της θεραπείας μπορεί να υπερτερούν του πιθανού όφελους[20]. Η Rituximab μπορεί να είναι η θεραπεία επιλογής και είναι ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να είναι αποτελεσματικός σε μια διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο [21]. Η πλάσμαφαίρεση και οι άλλοι χημιοθεραπευτικοί παράγοντες είναι χρήσιμοι σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς.

Τα **κορτικοστεροειδή** είναι πολύ αποτελεσματικά (70% βελτίωση) και υπάρχει μακρά εμπειρία από την χρήση τους. Σε μία τυφλή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με 28 συμμετέχοντες, η πρεδνιζόνη αποδείχθηκε ανώτερη σε σύγκριση με το να μην λάβουν οι ασθενείς καμία θεραπεία[22,23] (Class II evidence). Παρά την έλλειψη διπλών τυφλών τυχαίοποιημένων μελετών με χορήγηση placebo ως ομάδα ελέγχου, η χορήγηση κορτικοστεροειδών στη CIDP είναι αποδεκτή λόγω της μακρόχρονης εμπειρίας από την χρήση της[23]. Έξι εβδομάδες από του στόματος χορήγησης πρεδνιζολόνης, αρχίζοντας από 60 mg ημερησίως, προσέφερε όφελος που δεν ήταν όμως σημαντικά διαφορετικό από αυτό που επιτυγχάνεται με μία χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) 2,0 g / kg [11,24] (Class III evidence). Επιπλέον, πολλές μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ευεργετικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή, εκτός από την αμιγώς κινητική μορφή CIDP, όπου μπορούν να αποδειχθούν επιβλαβή[17,18]. Τα κορτικοστεροειδή είναι επίσης αποτελεσματικά σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλου είδους θεραπεία[20]. Κατά συνέπεια, η χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να θεωρηθεί ως μία μορφή θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με σημαντική αναπηρία (Level C recommendation). Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο και δεν υπήρξε συναίνεση όσο αφορά την χορήγηση επικαθημερινής βάσης ή σε παρήμερο σχήμα πρεδνιζολόνης ή πρεδνιζόνης ή διαλείπουσα χορήγηση υψηλών δόσεων μηνιαίως σε ενδοφλέβια ή από του στόματος αγωγή. Γενικώς, η αποδεκτή δοσολογία πρεδνιζολόνης είναι 40-100 mg / ημέρα για 2-4 εβδομάδες (1 έως 1,5 mg / kg στα παιδιά) κατά την έναρξη και κατόπιν θεραπεία συντήρησης με σταδιακή μείωση τους επόμενους μήνες ή χρόνια μέχρι την χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. [25-28] Με μία αρ-

κή υψηλή δόση 100 mg πρεδνιζολόνης, η βελτίωση επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο 1,9 μήνες μετά, με ένα εύρος από μερικές εβδομάδες μέχρι και 5 μήνες. Ο χρόνος για το μέγιστο όφελος ήταν 6,6±5,4 μήνες [25]. Δεν έχει επιτευχθεί θετικό αποτέλεσμα με ημερήσιες δόσεις μικρότερες από 25mg. Υπάρχουν ακόμα δύο μελέτες με διαλείπουσα ενδοφλέβια αγωγή κορτικοστεροειδών στην CIDP, που ήταν πιο καλά ανεκτές από τους ασθενείς[17,29]. Ένας αριθμός ασθενών δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή στους πρώτους 1-2 μήνες αλλά εάν συνεχιστεί η αγωγή οι περισσότεροι θα απαντήσουν θετικά.

Η θεραπεία των ασθενών με CIDP απαιτεί εξατομικευμένη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Για ασθενείς που ξεκινούν αγωγή με κορτικοστεροειδή, αυτή θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 12 εβδομάδες από την έναρξη μέχρι να αποφασιστεί εάν υπάρχει η όχι ανταπόκριση στη θεραπεία. Εάν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης σε ένα επίπεδο συντήρησης για τουλάχιστον 1 με 2 χρόνια και εν συνεχεία θα πρέπει να εξετάζεται ενδεχόμενη διακοπή του φαρμάκου. Ποσοστό >70% υποτροπιάζει μετά από την μείωση η διακοπή των κορτικοστεροειδών. [5-7]

Δύο μικρές διπλές-τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες με συνολικά 47 συμμετέχοντες έδειξαν ότι η **πλάσμαφαίρεση** παρέχει το σημαντικό βραχυπρόθεμο όφελος για τα δύο τρίτα των ασθενών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί γρήγορη επιδείνωση[29-31] (Class I evidence). Το ποσοστό υποτροπής με την πλάσμαφαίρεση ως μοναδική θεραπεία είναι υψηλότερο από την IVIg, τα κορτικοστεροειδή ή τα χημιοθεραπευτικά[31]. Το 40-65% των ασθενών βελτιώνονται με την πλάσμαφαίρεση[19,20]. Ωστόσο, τα θετικά αποτελέσματα της πλάσμαφαίρεσης αρχίζουν να εξασθενούν σε 10-14 ημέρες. Επίσης, οι ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια βελτιώνονται μετά από πλάσμαφαίρεση ιδίως όταν αυτή συνδυάζεται με την κυκλοφωσφαμίδη[33,34]. Στην περίπτωση της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας, η πλάσμαφαίρεση συνήθως δεν προσφέρει όφελος, αλλά αντιθέτως μπορεί να συμβάλει και σε επιδείνωση[35,36].

Λόγω των παρενεργειών που συσχετίζονται με τη δυσκολία της φλεβικής πρόσβασης, τη χρήση του κιτρικού άλατος και τις αιμοδυναμικές αλλαγές που δεν είναι ασυνήθιστες, πρέπει να χρησιμοποιούνται πρώτα είτε κορτικοστεροειδή είτε IVIg.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ IVIg και πλάσμαφαίρεσης [37] ή μεταξύ πρεδνιζόνης και IVIg [26] (Class II evidence)

## ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διάφορες δόσεις συντήρησης έχουν συσταθεί, αλλά δεν υπάρχει μελέτη που να συγκρίνει αυτές τις δόσεις. [6] Μια διεθνής μελέτη με 117 ασθενείς από 33 χώρες ανέδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της IVIg (2,0

<b>Ανοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες</b>
Alemtuzemab
Azathioprine
Cyclophosphamide
Ciclosporin
Etanercept
Fludarabine
Interferon-α
Interferon-β1α
Mycophenolate mofetil
Methotrexate
Rituximab
Stem cell transplantation

**Πίνακας 1:** Ανοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες που έχουν αναφερθεί να έχουν χρησιμοποιηθεί στην CIDP

g / kg αρχική δόση εφόδου διαιρεμένη σε 2-4 ημέρες ακολουθούμενη από εγχύσεις συντήρησης 1,0 g / kg σε 1-2 ημέρες κάθε 3 εβδομάδες) διατηρείται για διάστημα 24 εβδομάδων και ενδεχομένως, περισσότερο από 48 εβδομάδες, με μεγαλύτερη βελτίωση της αναπηρίας και λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[37]. Μετά από αρχική δόση 2,0 g / kg, δόση συντήρησης με 1,0 g / kg κάθε μήνα είναι επίσης αποτελεσματική.[9] Σε άλλη μία μη τυφλή μελέτη, γινόταν εκτίμηση των ασθενών κάθε 6 εβδομάδες και η συχνότητα και η δοσολογία που απαιτούνταν για να διατηρηθεί η βελτίωση κυμαίνονταν από 0,4g/kg κάθε δεύτερη μέρα μέχρι 0,025 g/kg κάθε 10 ημέρες. [38]. Τέλος σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε 9 από 21 ασθενείς η δόση της IVIg μπορούσε να μειωθεί σταδιακά μέχρι 0,25g/kg κάθε 2 εβδομάδες.[25]

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της IVIg είναι 18-32 μέρες και ως εκ τούτου πρέπει να χορηγούνται δόσεις συντήρησης για να διατηρηθεί ένα σταθερό επίπεδο ανοσοσφαιρίνης στον ορό. Επομένως, το όφελος από IVIg είναι βραχείας διάρκειας, η αγωγή πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα και οι δόσεις πρέπει να κρίνονται σε ατομική βάση[25]. ο Brannagan και οι συνεργάτες του προτείνουν ως δόση συντήρησης 0,5g/kg κάθε 2 εβδομάδες, με ανάλογη προσαρμογή σε ατομική βάση.[39]

Ωστόσο, η προσπάθεια προφύλαξης των ασθενών από τις παρενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης πρεδνιζόνης, καθιστά αυτή την μορφή θεραπείας μια λογική εναλλακτική λύση. Είναι επίσης η θεραπεία εκλογής στην περίπτωση της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας, καθώς έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της σε διπλές –τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση εικονικού φαρμάκου ως ομάδα ελέγχου[40-42]. Η IVIg έχει μελετηθεί και στην αντι-MAG νευροπάθεια. Μία διπλή τυφλή τυχαιοποι-

ημένη μελέτη με χορήγηση και εικονικού φαρμάκου παρουσίασε αρνητικά αποτελέσματα. Εντούτοις, περίπου 20% των ασθενών είχε ένα ουσιαστικό όφελος. [43] Άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη δεν αποκάλυψε όφελος στην βελτίωση της αναπηρίας σε 2 εβδομάδες, αλλά παρουσίασε μείωση της αναπηρίας σε 4 εβδομάδες καθώς επίσης και βελτίωση σε διάφορες άλλες δευτερεύουσες μετρήσεις[44].

Ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με μεσοδιαστήματα τόσο μικρά που να μην είναι πρακτικά, έχουν ωφεληθεί από την προσθήκη μικρών δόσεων πρεδνιζόνης.

Οι επανειλημμένες εγχύσεις γ-σφαιρίνης δεν φαίνεται να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ποσοστό >70% θα χρειασθεί αγωγή τουλάχιστον για 6 μήνες ενώ >50% θα χρειασθεί αγωγή τουλάχιστον για 2 έτη. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή μέχρι και 7 χρόνια. Τα κύρια μειονεκτήματα είναι το υψηλό κόστος και οι πολλές ώρες που απαιτούνται για την έγχυση.[5-7]

Δεν υπάρχει κατευθυντήρια οδηγία, δεδομένου ότι καμία εκ των μελετών δεν αξιολογεί συστηματικά τη μακράς διάρκειας θεραπεία. Εάν ένας ασθενής καταστεί σταθερός σε ένα σχήμα διαλείπουσας χορήγησης IVIg, η δόση ή ίσως και η συχνότητα χορήγησης της IVIg θα πρέπει να μειωθεί περιοδικά επειδή πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερες δόσεις ανοσοσφαιρίνης από αυτή που λαμβάνουν ή και καθόλου. Αν και συχνά, υψηλή δόση IVIg είναι απαραίτητη, η προσθήκη των κορτικοστεροειδών ή ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα πρέπει να εξεταστεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για να προταθεί ένα συγκεκριμένο φάρμακο.[5-7] Οι ασθενείς που επωφελούνται από τη μακράς διάρκειας IVIg θεραπεία και οι οποίοι γίνονται ανθεκτικοί σε IVIg, μπορεί να ανταποκριθούν και πάλι μετά από μια σύντομη θεραπεία με π्लाσμαφαίρεση [47].

Σαν θεραπεία συντήρησης συνιστώνται 1- 2 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης την εβδομάδα και εν συνεχεία σταδιακή μείωση της συχνότητας (αναμνηστικές δόσεις). Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται συνδυασμός με άλλο μακράς πνοής σκεύασμα.

### ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν παρουσιάσει μόνο για την αζαθειοπρίνη και τη μεθοτρεξάτη.[6] Η αζαθειοπρίνη σε δόση 2 mg/kg δεν παρουσίασε κανένα όφελος όταν προστέθηκε στην θεραπεία με πρεδνιζόνη σε 14 ασθενείς για 9 μήνες [46,47], αλλά η μελέτη ήταν πιθανώς πάρα πολύ μικρής διάρκειας και η δόση πάρα πολύ χαμηλή για να είναι σε θέση να παρουσιάσει κάποιο όφελος. Έχει αναφερθεί όφελος ασθενών με CIDP από τη χρήση αζαθειοπρίνης[27,48]. Κανένα σημαντικό όφελος δεν παρατηρήθηκε όταν η μεθοτρεξάτη σε δόση 15 mg καθημερινά για 24 εβδομάδες συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο σε 62 ασθενείς είχαν πάρει IVIg ή κορτικοστεροειδή [49]. Υπάρχουν αρκετοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Πιν. 1) που χρησιμοποιούνται συχνά μαζί με τα κορτικοστεροειδή για να μειώσουν την ανάγκη για IVIg ή πλάσμαφαίρεση ή για να θεραπεύσουν τους ασθενείς που δεν έχουν αποκριθεί σε οποιοσδήποτε από αυτές τις θεραπείες, αλλά υπάρχει μόνο Class IV evidence [25,50]. Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί ευεργετική σε μερικούς ασθενείς με CIDP [50,51] και MMN [52]. Ένας ασθενής έχει βελτιωθεί με τη χρήση Tacrolimus (μειώνει την ιντερλευκίνη-2 (IL-2) που παράγεται από τα T-κύτταρα) [53], ενώ υπάρχουν και αναφορές ασθενών που παρουσίασαν CIDP ενώ λάμβαναν Tacrolimus[54,55]. Επίσης ασθενείς με CIDP[56], MMN [57] και anti-MAG νευροπάθεια[34] έχει αναφερθεί να έχουν ωφεληθεί από την κυκλοφωσφαμίδη. Επιπροσθέτως, η χορήγηση fludarabine (ένας αντι-μεταβολίτης που αναστέλλει την πολυμεράση του DNA, την DNA πριμάση, λιγάση, και αναγωγή του ριβονουκλεοτιδίου) είχε θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια, σύμφωνα με μη τυφλές μελέτες[55,58]. Περιστασιακά κάποιοι ασθενείς με CIDP έχουν ωφεληθεί από την χορήγηση mycophenolate mofetil (αναστρέψιμος αναστολέας της μονοφωσφορικής αφυδρογονάσης της ινσίνης) [59,60]. Σε δύο ασθενείς με CIDP έχει αναφερθεί μακροπρόθεσμα απαλλαγή από τη νόσο, με παρακολούθηση 22 μηνών μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων (stem cell) [61] και 6.5 έτη μετά από μια ετερόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων[62]. Δύο επιπρόσθετοι ασθενείς, μετά από αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είχαν ύφεση της νόσου, που διήρκεσε 2 και 5 έτη, εν συνεχεία παρουσίασαν υποτροπή[63-65]. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς ξα-

ναπραγματοποιήθηκε αυτόλογη μεταμόσχευση και έμεινε ελεύθερος νόσου για 3 έτη[65].

Περισσότερη έρευνα απαιτείται προτού να μπορέσει να υπάρξει οποιαδήποτε σύσταση για χρησιμοποίηση των ανοσοκατασταλτικών. Στο μεταξύ, η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά μπορεί να εξεταστεί όταν η απάντηση στα κορτικοστεροειδή, IVIg ή την πλάσμαφαίρεση είναι ανεπαρκής. Περίπου το 15% των ασθενών αδυνατούν να απαντήσουν σε οποιαδήποτε από τις προτεινόμενες θεραπείες.

### ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε μία ανοικτή μελέτη 10 ασθενών με CIDP που τους χορηγήθηκε etanercept (ανασυνδυσασμένος υποδοχέας ανθρώπινου TNF) στο 30% παρουσιάστηκε βελτίωση και σε ένα άλλο 30% πιθανή βελτίωση ή σταθεροποίηση.[66] Η τυπική δόση που χρησιμοποιείται είναι 25 mg υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως.

Επίσης χρησιμοποιείται το rituximab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της proteín CD20) σε συνήθη δόση 375 mg/m<sup>2</sup> σε τέσσερις εβδομαδιαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις. Η θεραπεία με rituximab έχει ευεργετική δράση σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια [67-71] και MMN.[68,70] Το όφελος διαρκεί από 2 έως και 8 μήνες. Μια τυχαίοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη μελέτη του rituximab σε 26 ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια έδειξαν βελτίωση σε αναπηρία σε 8 μήνες[21]. Σε τέσσερις μελέτες του rituximab ήταν κατά μέσο όρο 31%, 37%, 58% και 55% η μείωση του επιπέδου του συνολικού IgM [21,68,70,71]. Σε μια μελέτη του rituximab για πολυνευροπάθεια, 50% των ασθενών ανέφερε απώλεια του οφέλους στο 1 έτος, με την επιδείνωση να έχει αρχίσει, ήδη στους 3 μήνες[70]. Εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών με CIDP (με IgM παραπρωτεϊναιμία, σύνδρομο Evans, οι πάσχοντες από ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα ή σακχαρώδη διαβήτη) παρουσιάζουν βελτίωση με θεραπεία με rituximab [72-75]. Μια ανοικτή μελέτη του rituximab σε 2 ασθενείς με CIDP δεν έδειξε κανένα όφελος όσον αφορά τη μείωση της δόσης της IVIg. Ένας από τους 2 ασθενείς παρουσίασε βελτίωση, αν και είχε πιο συχνές υποτροπές μετά τη rituximab και χρειαζόταν συνεχώς υψηλότερες δόσεις IVIg.[76]

Ένας ασθενής με CIDP, στον οποίον χορηγήθηκε alemtuzunab (ανασυνδυσασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα(IgG1κ-ισότυπο) που στοχεύει στην αντιγόνο CD52), 30mg ενδοφλέβιας για 5 ημέρες παρουσίασε ύφεση για 16 μήνες. Ο ασθενής είχε υποτροπές κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την θεραπεία πριν εμφανίσει ύφεση[77].

Ασθενείς με CIDP έχουν δείξει βελτίωση με ιντερφερόνη-α[78,79] και ιντερφερόνη-β [80-83] σε αρκετές μικρές μελέτες, αν και μια μικρή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη δεν κατέδειξε όφελος.[84] Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς βελτιώθηκαν μόνο εάν

έλαμβαναν επίσης IVIg. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για CIDP είχε αρνητικό αποτέλεσμα όσον αφορά τη μείωση της απαιτούμενης δόσης του IVIg[85]. Σε μία μετά-ανάλυση υπήρξε όφελος σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν πιο σοβαρή ασθένεια. Όφελος με ιντερφερόνη  $\beta$  έχει επίσης αναφερθεί για τη MMN[86,87].

Είναι σημαντικό η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων να συνδυάζεται με οικονομικά αποδοτικό τρόπο, με ελάχιστες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς το κόστος ορισμένων προτεινόμενων θεραπευτικών μέσων είναι ιδιαίτερα υψηλό με δυσανάλογο μικρό όφελος. Σε πρόσφατο άρθρο όπου εκτιμήθηκε η ποιότητα της ζωής για διάστημα 5 ετών ασθενών με CIDP οι οποίοι έλαμβαναν στεροειδή ή  $\gamma$ -σφαιρίνη διαπιστώθηκε ότι η μικρή ποιοτική διαφορά (3.7 με 3.9) αντιστοιχούσε σε τεράστια χρηματική διαφορά (2.000 με 124.000). [88]

### ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχει έλλειψη βασικών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τις γενικές πτυχές της θεραπείας για τα συμπτώματα της CIDP όπως τον πόνο και την κούραση. Υπάρχουν επίσης ελλιπή στοιχεία όσον αφορά την έρευνα για την αξία της άσκησης και την επαγγελματική και φυσική θεραπεία στη διαχείριση της CIDP. Τα στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με τους εμβολιασμούς και την CIDP. Ο νευροπαθητικός πόνος πρέπει να αντιμετωπίζεται με φάρμακα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EFNS για την θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου[89]. Ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς θα πρέπει να συνιστώνται διορθωτικές ορθοπεδικές επεμβάσεις, φυσικοθεραπεία, επαγγελματική θεραπεία, ψυχολογική στήριξη και παραπομπή σε ειδικό κέντρο αποκατάστασης. Υπάρχουν διεθνείς και τοπικές ομάδες στήριξης που παρέχουν πληροφορίες και υποστήριξη σε ασθενείς και στις οικογένειές τους.[6]

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-51
2. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-8.
3. Νευρολογία Ι. Παθήσεις περιφερικού νευρικού συστήματος. Σταμπουλής Ε. Αθήνα, 2011: 330-336.
4. Νευρολογία. Mumenthaler M, Mattle H. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ. Αθήνα 2006: 580-581
5. Dalakas MC; Medscape Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP *Nat Rev Neurol*. 2011 Aug 16;7(9):507-17.
6. 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. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356-63
7. Brannagan TH 3rd. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2009 May;39(5):563-78
8. Patel K, Bhanushali M, Muley SA Management strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy *Neurol India*. 2010 May-Jun;58(3):351-60
9. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE . Intravenous immunoglobulin treatment (IVIg) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Brain* 1996;119:1067-1078.
10. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, Rice R, Campbell WW, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ . Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-449
11. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD001797
12. 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
13. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56: 36-39.
14. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous im-

- munoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908
15. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, et al. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology* 2001;57:1699–1701.
  16. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177–193.
  17. Molenaar DS, van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:388–390.
  18. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248:772–777.
  19. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, et al. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:778–786.
  20. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM Mproteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710–717.
  21. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh MK, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with anti-MAG antibody-demyelinating polyneuropathy (A-MAGDP). *Neurology* 2007;68:A214
  22. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136–141.
  23. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002062.
  24. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn PA, Dalakas M, Bojar M, Swan AV, and the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201
  25. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 1991;48:217–220.
  26. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878–884
  27. Dalakas MC, Engel WK. Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy—pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 1981;9:134–145.
  28. Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976;27:427–458.
  29. Lopate G, Pestronk A, Al Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005;62:249–254.
  30. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461–465.
  31. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasmaexchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1055–1066.
  32. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003906..
  33. Latov N, Hays AP, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988;3:301–332.
  34. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies—improvement following immunotherapy with monthly plasma-exchange and IV-cyclophosphamide. *Neurology* 1995;45:1577–1580.
  35. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991;30:397–401
  36. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50:1480–1482
  37. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–144.
  38. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–845.



39. Brannagan TH III, Alaedini A, Gladstone DE. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2006;34:246–25
40. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg—randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–1262.
41. Leger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145–153.
42. van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high-dose intravenous immunoglobulins— a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248–252.
43. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792–795.
44. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249: 1370–1377.
45. Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995;45:1628–1629
46. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173–1176.
47. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Update). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD003280.
48. McCombe PA, Pollard JD, Mcleod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617–1630.
49. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158–164
50. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporine A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:454–460
51. Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with Cyclosporine-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:185–187.
52. Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, et al. Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2003;250:1118–1120.
53. Ahlmen J, Andersen O, Hallgren G, et al. Positive effects of tacrolimus in a case of CIDP. *Transplant Proc* 1998;30:4194.
54. Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. *Muscle Nerve* 2004;30:501–504.
55. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve* 1994;17:528–532.
56. Good JL, Chehnama M, Mayer RF, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:1735–173
57. Pestronk A, Lopate G, Kornberg AJ, et al. Distal lower motorneuron vsyndrome with high-titer serum IgM anti-GM1 antibodies—improvement following immunotherapy with monthly plasma-exchange and intravenous cyclophosphamide. *Neurology* 1994;44:2027–2031
58. Sherman WH, Latov N, Lange D, et al. Fludarabine for IgM antibody-mediated neuropathies. *Ann Neurol* 1994;36:326–327.
59. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (Cell- Cept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119–122
60. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94–96.
61. Oyama Y, Sufit R, Loh Y, et al. Nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory CIDP. *Neurology* 2007;69:1802–1803.
62. Remenyi P, Masszi T, Borbenyi Z, et al. CIDP cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Neurol* 2007;14:E1–E2.
63. Vermeulen M, Van Oers MH. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:127–128.
64. Vermeulen M, Van Oers MHJ. Relapse of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5 years after autologous stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1154
65. Axelson HW, Oberg G, Askmark H. Successful repeated treatment with high dose cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:612–614
66. Chin RL, Sherman WH, Sander HW et al. Etanercept (Enbrel (R)) therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2003;210:19–21



67. Latov N, Sherman WH, Vlahides G. Therapy of neuropathy associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy with Rituxan. *Neurology* 1999;52:A551
68. Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999;52:1701–1704.
69. Lewis RA, Eilender DS, Li J. Rituximab is effective therapy for some patients with IgM kappa related polyneuropathy: a report of results in 8 patients. *Neurology* 2003;60(suppl1):A491.
70. Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485–489.
71. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:611–615
72. Benedetti L, Franciotta D, Beronio A, et al. Rituximab efficacy in CIDP associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Muscle Nerve* 2008;38:1076–1077.
73. Briani C, Zara G, Zambello R, et al. Rituximab-responsive CIDP. *Eur J Neurol* 2004;11:788.
74. Knecht H, Baumberger M, Tobon A, et al. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology* 2004;63:730–732.
75. Munch C, Anagnostou P, Meyer R, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2007;256:100–102.
76. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66–69.
77. Hirst C, Raasch S, Llewelyn G, et al. Remission of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after alemtuzumab (Campath 1H). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:800–802
78. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998;50:84–87.
79. Sabatelli M, Mignogna T, Lippi G, et al. Interferon-alpha may benefit steroid unresponsive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:638–639
80. Choudhary PP, Thompson N, Hughes RA. Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1995;242:252–253.
81. Kuntzer T, Radziwill AJ, Lettry-Trouillat R, et al. Interferonbeta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;53:1364–1365.
82. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, et al. Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology* 2003; 60(suppl):S23–S28.
83. Villa AM, Garcea O, Di Egidio M, et al. Interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:892–894.
84. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999;53:57–61.
85. Gorson K, Hughes R, Cros D, et al. Efficacy of interferon beta-1a in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 2008;70:A369.
86. Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon-beta1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:197–201.
87. Van den Berg-Vos RM, van den Berg LH, Franssen H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferonbeta1A. *Neurology* 2000;54:1518–1521.
88. Lozeron P, Adams D. Advances in the treatment of chronic inflammatory demyelinating neuropathies in 2010. *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1737–41
89. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jännum M, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162