

Aus der neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Identifikation klinischer Marker und therapeutischer Subgruppen bei Immuneuropathien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Paula Quint, 2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Tobias Ruck

Zweitgutachter: Prof. Dr. Uwe Maus

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Paula Quint, Christina B. Schroeter, Felix Kohle, Menekse Öztürk, Andreas Meisel, Giuliano Tamburrino, Anne K. Mausberg, Fabian Szepanowski, Ali Maisam Afzali, Katinka Fischer, Christopher Nelke, Saskia Räuber, Jan Voth, Lars Masanneck, Alice Willison, Anna Vogelsang, Bernhard Hemmer, Achim Berthele, Michael Schroeter, Hans-Peter Hartung, Marc Pawlitzki, Stefanie Schreiber, Mark Stettner, Uwe Maus, Sven G. Meuth, Frauke Stascheit, Tobias Ruck:

Preventing long-term disability in CIDP: the role of timely diagnosis and treatment monitoring in a multicenter CIDP cohort.

J Neurol, 2024 Sep; 271(9):5930-5943.

Zusammenfassung (deutsch)

Die chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine entzündliche Erkrankung der peripheren Nerven und die häufigste autoimmune Polyneuropathie. Da es keine etablierten Biomarker oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIDP und das Ansprechen der Patient*innen auf die Behandlung gibt, zielt dieses Forschungsprojekt darauf ab, potenzielle klinische Faktoren zu identifizieren, die den Krankheitsverlauf und die allgemeine Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen können.

In dieser multizentrischen, retrospektiven Analyse wurden 197 CIDP-Patient*innen untersucht, die sich zwischen 2018 und 2022 an den Universitätskliniken Düsseldorf, Berlin, Köln, Essen, Magdeburg und München vorgestellt haben. Dazu wurde das jeweilige Krankenhausinformationssystem genutzt, um Basisdaten mit verschiedenen Aspekten zu erheben. Neben demografischen, klinischen, diagnostischen und therapeutischen Merkmalen wurden verschiedene Subgruppen hinsichtlich des Zeitpunktes der Ersttherapie, des Therapieansprechens anhand den *Standard of Care (SOC)*-Kriterien, des Therapieregimes sowie des Therapieansprechens nach 12 Monaten verglichen. Darüber hinaus verglichen wir diese CIDP-Kohorte mit einer monozentrischen Polyneuropathie-Kohorte, bestehend aus 852 Patient*innen.

Patient*innen, bei denen die erste Therapie spät begonnen wurde, zeigten einen ungünstigeren Krankheitsverlauf, was sich in einer signifikanten Verschlechterung des *INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) leg disability score* widerspiegelte. Patient*innen, die Prednisolon als erste Therapie erhielten, verschlechterten sich meist klinisch im Verlauf und wechselten häufiger auf eine zweite Therapie. *SOC-refractory* Patient*innen hatten schlechtere klinische Verläufe als *SOC-responder*. Assoziierte Faktoren für den *SOC-refractory* Status waren das Vorliegen von Fatigue als Symptom und Alkoholabhängigkeit.

Wir konnten zeigen, wie wichtig eine frühe Diagnose und ein früher Behandlungsbeginn sind, um bleibende Behinderungen durch eine CIDP zu vermeiden, was für ein „*hit hard and early*“-Prinzip mit einer frühen und möglichst wirksamen Therapiestrategie spricht. Neben Hinweisen für eine bessere Wirksamkeit von Immunglobulinen konnte auch gezeigt werden, dass die regelmäßige Überwachung des Therapieansprechens und der Alltagseinschränkungen stärker in die klinische Routine integriert werden sollte, um eine rechtzeitige Umstellung des Therapieregimes zu ermöglichen.

Zusammenfassung (englisch)

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune disorder characterized by inflammation of the peripheral nerves, which is the most prevalent form of autoimmune polyneuropathy. Due to the lack of established biomarkers or known risk factors for CIDP onset and treatment response, this study focuses on identifying clinical factors that could impact disease progression and the effectiveness of therapeutic interventions.

In this multicenter, retrospective analysis, 197 CIDP patients who presented at the university hospitals in Düsseldorf, Berlin, Cologne, Essen, Magdeburg and Munich between 2018 and 2022 were examined. The respective hospital information system was used to collect basic data on various aspects. In addition to demographic, clinical, diagnostic and therapeutic characteristics, different subgroups were compared with regard to the time of initial therapy, the therapy response based on the *Standard of Care (SOC)* criteria, the therapy regime and the therapy response after 12 months. In addition, we compared this CIDP cohort with a monocentric polyneuropathy cohort consisting of 852 patients.

The course of the disease worsened in patients for whom the first therapy was started late, which was reflected in a significant worsening of the *INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) leg disability score*. Patients who received prednisolone as their first therapy usually deteriorated clinically over the course of the disease and switched to a second therapy more frequently. *SOC-refractory* patients had worse clinical courses than *SOC-responders*. Associated factors for *SOC-refractory* status were the presence of fatigue and alcohol dependence.

We could demonstrate the importance of an early diagnosis and early treatment initiation to avoid permanent disability in CIDP, which is in great support for a 'hit hard and early' therapy strategy. In addition to evidence for better efficacy of immunoglobulins, our study highlights the importance of incorporating regular monitoring of treatment response and daily living impairments more thoroughly into clinical practice to guide treatment strategies.

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
GGT	Glutaryl-Transferase
CASPR1	Contactin-assoziiertes Protein 1
CDH	Cadherin
CIDP	Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
CK	Creatinkinase
CNTN1	Contactin 1
DADS	Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy
DML	Distal motorische Latenz
EAN/PNS	European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society
EFNS	European Federation of Neurological Sciences
FcRn	Neonatale Fc-Rezeptoren
GBS	Gullain-Barré-Syndrom
Hba1c	Hämoglobin A1c
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD	International Classification of Diseases
ID	Identifikationsnummer
IgG4	Immunglobulin G4
IGM	Immunglobulin M
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
IVIgs	Intravenöse Immunglobuline
KTS	Karpaltunnelsyndrom
M.	Morbus
MADSAM	Multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy
MAG	Myelinassoziiertes Glykoprotein
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential

MW	Mittelwert
N.	Nervus
n.s.	Nicht signifikant
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NF140	Neurofascin 140
NF155	Neurofascin 155
NF186	Neurofascin 186
NFL	Neurofilament-Leichtkette
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem
RODS	Rasch-built Overall Disability Scale
SCIgs	Subkutane Immunglobuline
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotential
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TMEM	Transmembran
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch)	I
Zusammenfassung (englisch)	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Polyneuropathien.....	1
1.2 Epidemiologie und Pathophysiologie der CIDP	2
1.3 Typische CIDP und CIDP-Varianten.....	3
1.4 Diagnostik der CIDP	4
1.5 Therapeutische Möglichkeiten	6
1.6 Prognose und Verlauf.....	8
1.7 Risikofaktoren und Biomarker als aktuelles Forschungsgebiet	8
1.8 Ziele der Arbeit	9
2. Methoden	11
2.1 Kohorte und Auswahlkriterien	11
2.2 Verwendete Systeme	14
2.3 Untersuchte Daten.....	14
2.3.1 Parameter der Polyneuropathie-Kohorte	14
2.3.2 Parameter der CIDP-Kohorte	19
2.4 Definitionen	20
2.5 Analyse der Subgruppen.....	21
2.6 Datenauswertung.....	21
2.7 Ethik	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Charakteristika der Polyneuropathie-Kohorte.....	23
3.1.1 Demografische und klinische Daten.....	23
3.1.2 Symptome und Scores bei erster Konsultation.....	27
3.2 Charakteristika der CIDP-Kohorte.....	30
3.2.1 Demografische und klinische Daten.....	30
3.2.2 Symptome, klinische Scores und Therapieregimes	36
3.3 CIDP-Patient*innen mit einem späten Therapiebeginn verschlechterten sich klinisch im Verlauf	40

3.4 Patient*innen unter Prednisolon-Therapie verschlechterten sich klinisch im Verlauf und wechselten häufiger auf eine zweite Therapie.....	43
3.5 Der Status SOC-refractory ist mit mehreren Faktoren und schlechteren klinischen Verläufen assoziiert.....	47
3.6 Patient*innen mit anhaltendem SOC-responder Verlauf zeigten im Laufe der Zeit eine klinische Verbesserung.....	50
3.7 Eigenschaften der CIDP-Patient*innen im Vergleich zu der Polyneuropathie-Kohorte.....	52
4. Diskussion.....	56
4.1 Patientenkohorte und diagnostische Sicherheit.....	56
4.2 Verlauf der Erkrankung.....	58
4.3 Einfluss der Diagnostik.....	59
4.4 Subgruppenanalyse der ersten Therapie.....	61
4.5 Limitationen.....	65
4.6 Fazit und Ausblick.....	66
5. Literaturverzeichnis.....	68
6. Abbildungsverzeichnis.....	78
7. Tabellenverzeichnis.....	78
8. Danksagung.....	79

1. Einleitung

1.1 Polyneuropathien

Polyneuropathien (PNP) sind die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS) bei Erwachsenen, insbesondere in der älteren Bevölkerung [1]. Ätiologisch sind über 100 Erkrankungen bekannt, die eine Polyneuropathie auslösen können, dazu zählen unter anderem der Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, erbliche Ursachen oder immunvermittelte Neuropathien [2, 3]. In vielen Fällen bleibt die Erkrankung jedoch ohne erkennbare Ursache und wird als idiopathisch bezeichnet [4].

Die Diagnose kann anhand der Anamnese und des klinischen Befundes gestellt werden [5]. Hierbei zeigt sich am häufigsten ein distal symmetrisches, sensomotorisches Syndrom. Je nach Art der betroffenen Nervenfasern können dabei entweder sensorische, motorische oder autonome Symptome im Vordergrund stehen, die sich als Paresen, Sensibilitätsstörungen, Faszikulationen, Muskelkrämpfe oder Schmerzen äußern [1]. Ergänzend können neurophysiologische Diagnostik und Laboruntersuchungen (in fakultativen Fällen auch eine Liquoranalytik) sowie eine Reihe von Zusatzuntersuchungen (z.B. genetische Untersuchungen, bildgebende Diagnostik oder eine Nervenbiopsie) zur ätiologischen Eingrenzung durchgeführt werden [5].

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen in erster Linie die symptomatische Behandlung einschließlich einer adäquaten Schmerztherapie sowie Physiotherapie, Ergotherapie und körperliche Aktivität [1]. Derzeit ist keine pharmakologische Therapie verfügbar, die eine Heilung der PNP ermöglichen könnte [6]. Langfristig geht eine chronische Polyneuropathie mit einer Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeiten einher und ist mit einer Verschlechterung des Gangbildes und einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert [7].

Inflammatorische Ätiologien werden in 2 – 16 % der Polyneuropathien beobachtet, neben dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) (akute Polyneuritis) gehört die chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) zu deren Unterformen [2]. Die CIDP wird nun im Folgenden näher behandelt.

1.2 Epidemiologie und Pathophysiologie der CIDP

Die CIDP ist eine autoimmune Erkrankung, die das PNS befällt und die häufigste autoimmune Polyneuropathie darstellt [8]. Ihre Prävalenz liegt je nach Studie und Land zwischen 1 und 8,9 / 100.000 Einwohner [8-15], womit sie zu den seltenen Erkrankungen zählt [16]. Die CIDP betrifft häufiger Männer [17] und sie kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, am häufigsten jedoch zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr [18].

Die Pathophysiologie der CIDP ist weitgehend ungeklärt. Die aktuelle Hypothese besagt, dass zellvermittelte und humorale Mechanismen synergistisch zusammenwirken, um Schäden an den peripheren Nerven zu verursachen [19]. Es gibt Hinweise auf eine Beteiligung von autoreaktiven T-Zellen, B-Zellen, löslichen Faktoren im Nervengewebe einschließlich inflammatorischer Zytokine und Chemokine, Antikörpern gegen verschiedene Glykolipid- und Glykoproteinstrukturen des Nervensystems sowie erhöhten Konzentrationen von Komplementfaktoren (z.B. C5a, löslicher terminaler Komplementkomplex) [20]. Histopathologisch findet man bei der CIDP interstitielle Ödeme, die Bildung von „Zwiebelschalenformationen“ (original: *onion bulbs*), die auf wiederholte Demyelinisierungs- und Remyelinisierungsepisoden hinweisen, sowie endoneurale Entzündungszellinfiltrate, die aus Monozyten und Lymphozyten bestehen [21]. Auch eine genetische Beteiligung an der CIDP wird derzeit vermutet. Bisherige Studien haben Gene identifiziert, die mit dem Risiko einer CIDP assoziiert und für die weitere funktionelle Analysen notwendig sind. Hierzu zählen zum Beispiel ein Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in der Intronregion des Cadherin (CDH)-4-Gens, das für das Protein Retinal-Cadherin kodiert, sowie das Gen Transmembran (TMEM)-175, das für ein lysosomales Protonenkanalprotein kodiert [22-25].

In aktuellen Studien wurden in Serumproben von CIDP-Patient*innen Immunglobulin G4 (IgG4)-Autoantikörper gegen Antigene der nodalen und paranodalen Abschnitte der Ranvier-Proteine (Contactin 1 (CNTN1), Neurofascin 155 und 168 (NF155/NF168), nodales Neurofascin (NF140/186) und Contactin-assoziiertes Protein 1 (CASPR1)) nachgewiesen [26-29]. Diese sind mit unterschiedlichen klinischen Merkmalen, dem Alter der Erstmanifestation und dem Therapieerfolg assoziiert [30]. Sie unterscheiden sich in ihrer Pathophysiologie, da die Nervenschädigung durch den Abbau der Paranodien verursacht wird und keine segmentale Remyelinisierung stattfindet [31]. Die Prävalenz dieser Autoantikörper ist jedoch gering und sie werden eher als eine eigenständige Krankheitsentität, die

autoimmunen Nodopathien, angesehen [30-33]. Beim Auftreten bestimmter klinischer Merkmale, die mit diesen Autoantikörpern assoziiert sind, wie z. B. Therapieresistenz gegenüber der Standardtherapie, assoziiertes nephrotisches Syndrom, respiratorische Insuffizienz und Beteiligung von Hirnnerven oder Ataxie ohne sensorische Beteiligung, wird eine Testung empfohlen [34].

1.3 Typische CIDP und CIDP-Varianten

Klinisch unterscheidet man die typische CIDP von den CIDP-Varianten. Die typische CIDP ist charakterisiert durch seit mindestens acht Wochen bestehende Sensibilitätsstörungen, progrediente symmetrische proximale und distale Muskelschwäche sowie abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe [34]. Häufig beginnt die Erkrankung mit Parästhesien und einer Schwäche in den distalen Extremitäten, die von einer Störung des Gangbildes begleitet wird [34]. Ein akuter Beginn der CIDP ist ebenfalls möglich, wobei es innerhalb von vier Wochen zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung kommen kann, die häufig zunächst als GBS diagnostiziert wird [34, 35]. Im Gegensatz zum GBS sind die Hirnnerven nur selten beteiligt, ebenso die autonomen Nerven und die Atemmuskulatur [34, 36, 37]. Die CIDP-Varianten (früher: atypische CIDP) umfassen derzeit fünf Varianten, die sich in der klinischen Präsentation, den pathogenetischen Mechanismen und dem teilweise unterschiedlichen Ansprechen auf immunsuppressive Therapien unterscheiden [38]. Die asymmetrische Manifestation (*multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy - MADSAM*) ist charakterisiert durch ein meist asymmetrisches sensibles Defizit und eine Muskelschwäche in einem multifokalen Muster, das vorwiegend an der oberen Extremität und an mehr als einer Extremität auftritt [34]. Eine Hirnnervenbeteiligung, insbesondere eine einseitige, wird bei der *MADSAM* häufiger beobachtet als bei anderen CIDP-Varianten [34, 39]. Die prädominant distale CIDP (*distal acquired demyelinating symmetric neuropathy - DADS*) äußert sich klinisch durch ein distales sensibles Defizit und eine Muskelschwäche, die vorwiegend in der unteren Extremität auftritt, sowie häufig durch eine Gangunsicherheit [34]. Eine paraproteinämische Immunglobulin M (IgM)-Neuropathie, häufig mit Antikörpern gegen das myelinassoziierte Glykoprotein (MAG), liegt bei etwa zwei Dritteln der Patient*innen mit diesem Phänotyp vor [34, 38, 40].

Sensible Defizite und Muskelschwäche in nur einer Extremität treten bei der fokalen CIDP auf [34]. Sie ist eher selten und betrifft in der Regel den Plexus brachialis oder lumbosacralis, kann aber auch einzelne periphere Nerven betreffen [34, 41, 42].

Bei der rein motorischen CIDP liegen motorische Symptome und Charakteristika ohne Beteiligung der Sensibilität (klinisch und elektrodiagnostisch) vor [34]. Initiale Studien zeigten, dass Patient*innen mit dieser CIDP-Variante sich unter Kortikosteroiden verschlechtern können [34, 43, 44], wobei mehrere nachfolgende Fallstudien diese Steroidresistenz nicht belegen konnten oder sogar ein positives Therapieansprechen zeigten [38, 45].

Die sensible CIDP schließlich äußert sich durch sensible Ausfälle und eine Gangataxie ohne motorische Beteiligung [34, 46, 47]. Studien konnten zeigen, dass in 70% der Fälle ein Übergang zur typischen CIDP stattfindet, sodass die sensible CIDP häufig nur ein vorübergehendes klinisches Stadium darstellt [48, 49].

1.4 Diagnostik der CIDP

Die diagnostischen Kriterien für eine CIDP wurden erstmals 2006 von der *European Federation of Neurological Sciences* (EFNS) [50] veröffentlicht und zuletzt 2021 von der *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* (EAN/PNS) [34] überarbeitet.

Die Diagnose CIDP kann demnach gestellt werden, wenn die typische klinische Symptomatik in Kombination mit spezifischen, elektrophysiologischen Kriterien vorliegt [34, 50, 51]. Um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen, müssen die Kriterien der motorischen Nervenleitung in mindestens zwei Nerven erfüllt sein. Dazu gehören Zeichen der Demyelinisierung in der Neurografie wie eine verlängerte distale motorische Latenz, verzögerte F-Wellen-Latenzen und verminderte F-Wellen, eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit sowie Leitungsblockaden. Zusätzlich müssen die Kriterien der sensiblen Nervenleitung in mindestens zwei Nerven erfüllt sein, einschließlich einer verlängerten distalen Latenz, einer verminderten Amplitude des sensiblen Nerven-Antwortpotentials (SNAP) oder einer verlangsamten Nervenleitgeschwindigkeit außerhalb der normalen Grenzen [34]. **Tabelle 1** zeigt diese Kriterien der motorischen und sensiblen Neurografie einschließlich ihrer Grenzwerte.

Kriterien der motorischen Neurografie

1) Stark hinweisend auf eine Demyelinisierung

Mindestens eines der Kriterien:

- Verlängerung der DML $\geq 50\%$ des oberen Grenzwertes in 2 Nerven (Ausnahme KTS)
- Reduktion der mNLG $\geq 30\%$ des unteren Grenzwertes in ≥ 2 Nerven
- Verlängerung der F-Wellen Latenz $\geq 20\%$ des oberen Grenzwertes in ≥ 2 Nerven ($\geq 50\%$, falls MSAP $< 80\%$ des unteren Grenzwertes)
- F-Wellen-Verlust in ≥ 2 Nerven (wenn MSAP $\geq 20\%$ des oberen Grenzwertes) und zusätzlich ≥ 1 anderes Kriterium in ≥ 1 anderem Nerven
- Leitungsblock: proximales MSAP $\geq 30\%$ reduziert (versus distal, Ausnahme: N. tibialis), MSAP muss $\geq 20\%$ des unteren Grenzwertes in ≥ 2 Nerven betragen; oder in 1 Nerv + ≥ 1 anderes Kriterium außer F-Wellen-Verlust
- Abnorme temporale Dispersion: $> 30\%$ längere Amplitudendauer proximal versus distal (mindestens 100% im N. tibialis) in ≥ 2 Nerven
- Verlängerung der Dauer des distalen MSAP in ≥ 1 Nerv (Medianus $\geq 6,6$ ms, Ulnaris $\geq 6,7$ ms, Peroneus $\geq 7,6$ ms, Tibialis $\geq 8,8$ ms) + ≥ 1 anderes Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven (abhängig vom Nerv und vom eingestellten Frequenzfilter)

2) Schwach hinweisend auf Demyelinisierung

Wie in 1) aber nur in 1 Nerv

Kriterien der sensiblen Neurografie

1) CIDP

Pathologische sensible Neurografie (verlängerte Latenz, reduziertes SNAP, oder sNLG) in ≥ 2 Nerven

2) Mögliche CIDP

- Wie in 1), aber nur in 1 Nerven
- Sensible CIDP (normale motorische Neurografie vorausgesetzt), entweder
 - a) sNLG $< 80\%$ des unteren Grenzwertes (bei SNAP $> 80\%$ des unteren Grenzwertes) oder $< 70\%$ des unteren Grenzwertes (bei SNAP $< 80\%$) in ≥ 2 Nerven, oder
 - b) „sural sparing“ Muster (abnormes SNAP des N. medianus oder N. radialis und normales SNAP des N. suralis (Ausnahme KTS))

Tabelle 1: Elektrophysiologische Kriterien zur Diagnostik der CIDP

Beinhaltet die Kriterien der motorischen und sensiblen Neurografie der EAN/PNS Leitlinie von 2021 [35], übersetzt und modifiziert.

Abkürzungen: CIDP, chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; DML, distal motorische Latenz; KTS, Karpaltunnelsyndrom; mNLG, motorische Nervenleitgeschwindigkeit; MSAP, Muskelsummenaktionspotential; SNAP, sensibles Nervenaktionspotential; sNLG, sensible Nervenleitgeschwindigkeit

Erfüllt nur ein Nerv diese Kriterien, liegt eine mögliche CIDP vor. Bei diesen Patient*innen kann eine objektive klinische Besserung nach Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten sowie mindestens ein zusätzliches unterstützendes Kriterium die Diagnose sichern. Dazu zählen eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor (definiert als normwertige Zellzahl bei erhöhtem Gesamtprotein im Liquor), eine Nervenerweiterung im Ultraschall, eine Kontrastmittelanreicherung in Nervenwurzeln/-plexus oder eine Hypertrophie einer/s Nervenwurzel/-plexus in der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Zeichen einer Demyelinisierung in der Nervenbiopsie [34].

Trotz dieser Empfehlungen bleibt die CIDP eine schwer zu diagnostizierende Erkrankung und Fehldiagnosen sind häufig [52, 53].

1.5 Therapeutische Möglichkeiten

Die CIDP wird mit immunsuppressiven bzw. immunmodulatorischen Therapien behandelt, um eine klinische Remission oder eine Verbesserung der Kraft und Funktionalität zu erreichen. [52]. Die EAN/PNS empfiehlt dabei als Erstlinientherapie den Einsatz von Kortikosteroiden, Immunglobulinen oder Plasmapherese [34], die im Folgenden näher erläutert werden.

Intravenöse Immunglobuline (IVIgs) werden seit 1981 zur Behandlung von autoimmunen Erkrankungen eingesetzt [54]. Ihre vielfältigen Wirkmechanismen beruhen unter anderem auf der Neutralisierung pathogener Autoantikörper durch anti-idiotypische Antikörper, der Modulation von Immunrezeptoren, was zu einer veränderten B- und T-Zell-vermittelten Immunantwort führt, dem vermehrten Abbau von pathogenem IgG über neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn), der Korrektur von Zytokinprofilen sowie der Hemmung des Komplementsystems [55]. Als Induktionstherapie wird eine Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht über zwei bis fünf Tage empfohlen, gefolgt von einer individuellen Erhaltungstherapie je nach klinischem Zustand, z. B. 1 g/kg Körpergewicht alle drei Wochen [34]. Alternativ zu IVIgs können in der Erhaltungstherapie auch subkutane Immunglobuline (SCIgs) eingesetzt werden [34, 56]. Trotz möglicher Nebenwirkungen wie Fatigue, Myalgien, Kopfschmerzen, allergischen Reaktionen oder Thrombosen gelten IVIgs und SCIgs als gut verträgliche und wirksame Therapieoptionen bei CIDP [55].

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden in der Behandlung der CIDP wurde erstmals 1982 von Dyck *et al.* nachgewiesen [57] und wird seitdem trotz spärlicher Evidenz

aufgrund langjähriger klinischer Erfahrung in der Erstlinientherapie eingesetzt [34, 55, 58]. Die antiinflammatorische Wirkung beruht unter anderem auf der Interaktion mit Transkriptionsfaktoren wie Nuclear factor kappa B (NF- κ B), was zu einer veränderten Differenzierung und Überlebensfähigkeit von Leukozyten führt [55, 59]. Ein optimales Regime zur Behandlung ist bis dato nicht bekannt [34], monatlich hochdosiertes orales Dexamethason unterscheidet sich in der Wirksamkeit nach derzeitiger Studienlage nicht signifikant von täglich oralem Prednisolon [58]. Obwohl es keine generelle Präferenz für IVIgs oder Kortikosteroiden gibt, kann eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden zu erheblichen Nebenwirkungen führen, weshalb Patient*innen mit (relativen) Kontraindikationen eine Langzeittherapie mit IVIgs erhalten sollten [34].

Die Plasmapherese wird trotz ihrer Wirksamkeit und relativen Sicherheit aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit und der Notwendigkeit eines großlumigen, zentralen Gefäßzugangs als nachrangig gegenüber IVIgs und Kortikosteroiden angesehen [34]. Sie zielt darauf ab, pathogene Autoantikörper aus den Blutseren von CIDP-Patient*innen zu entfernen, um die Autoantikörper-vermittelte Zerstörung der peripheren Nerven zu verhindern [55].

Bei stabilem Verlauf der CIDP über einen längeren Zeitraum kann eine Dosisreduktion, eine Intervallverlängerung oder ein Auslassversuch der Erstlinientherapie erwogen werden [60]. Bei Versagen der Erstlinientherapie empfiehlt die EAN/PNS den Einsatz von Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Mycophenolatmofetil oder Rituximab als Alternativ- oder Zusatzmedikation, beispielsweise zur Immunglobulin- oder Kortikosteroid-Reduktion [34].

Darüber hinaus kann den Patient*innen Empfehlungen zu Lebensstil, Ernährung, Physiotherapie, Heil- und Hilfsmitteln, psychologischer Betreuung und rehabilitativen Einrichtungen gegeben werden [34, 60]. Auch Ausdauer- und Kraftsport wirkt sich positiv auf Fitness und Kraft der CIDP-Patient*innen aus und kann daher empfohlen werden [61].

1.6 Prognose und Verlauf

Die CIDP ist eine chronische Erkrankung, die monophasisch, schubförmig oder progredient verlaufen kann [62, 63]. Ihre Heterogenität spiegelt sich in einem breiten klinischen Spektrum wider, das von nahezu asymptomatischen Verläufen bis hin zu rollstuhlgebundener Immobilität reicht [64]. Unter- und Fehldiagnosen führen häufig zu einer verzögerten Behandlung oder Übertherapie [65]. Obwohl der Großteil der Patient*innen nach der Therapie eine klinische Verbesserung zeigt [58, 66, 67], kann die CIDP zu einer relevanten Behinderung führen [19, 66]. Eine Langzeitbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten über Monate oder sogar Jahre kann erforderlich sein [8, 68]. Trotz erfolgreicher Behandlungsoptionen stellt die CIDP eine erhebliche Belastung im Alltag der Patient*innen dar und beeinträchtigt deren Lebensqualität [69]. Durch ein erhöhtes Bewusstsein für die CIDP, einen erleichterten Zugang zur Therapie und wirksamere Behandlungsmethoden konnte die Langzeitprognose in den letzten Jahren jedoch insgesamt verbessert werden [70].

1.7 Risikofaktoren und Biomarker als aktuelles Forschungsgebiet

Viele aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Suche nach verlässlichen Risikofaktoren und Biomarkern für die Diagnose, den Verlauf und das Therapieansprechen der CIDP. Bisher wurden mögliche Zusammenhänge mit anderen Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Ernährungsgewohnheiten und Infektionen in der Vorgeschichte für die Entwicklung einer CIDP gefunden [62, 71, 72]. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Behinderung bei Diagnosestellung und der Langzeitprognose sowie ein ungünstigerer Verlauf bei höherem Alter bei Diagnosestellung konnten identifiziert werden [64]. Abgesehen von diesen möglichen Zusammenhängen gibt es derzeit jedoch keine eindeutig nachgewiesenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIDP und das Therapieansprechen [52, 73].

Darüber hinaus wurden in früheren Studien bereits einige Biomarker identifiziert, die zu diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Zwecken eingesetzt werden können [74-76]. Chemokine und Interleukine können als prognostische und Verlaufs-Biomarker von Bedeutung sein, allerdings wird ihr Anstieg auch bei anderen entzündlichen Prozessen im Körper beobachtet, so dass ihnen die erforderliche Spezifität fehlt [75]. Bei der Diagnosestellung kann die Konzentration

von Interleukin-8 im Liquor die Unterscheidung zwischen GBS und CIDP unterstützen [77], was in einer weiteren Studie als Biomarker validiert wurde [78]. Ein Anstieg von Calprotectin konnte im Zusammenhang mit einem aktiven Krankheitsverlauf nachgewiesen werden, wobei hier weitere Studien zur Validierung erforderlich sind [76]. Das Vorhandensein der Neurofilament-Leichtkette (NfL) im Serum ist mit dem Fortschreiten der Erkrankung und Therapieansprechen assoziiert [79]. Peripherin wurde als dynamischer und spezifischer Biomarker für axonale Läsionen peripherer Nerven entdeckt, der akute nodo-paranodale axonale Läsionen von langsam fortschreitenden demyelinisierenden Läsionen unterscheiden kann und zur Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren NfL-Erhöhungen beiträgt, indem er spezifisch bei peripheren Nervenläsionen ansteigt [80]. Darüber hinaus wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie 48 potenzielle Proteine identifiziert, die mit der klinischen Krankheitsaktivität bei CIDP korrelieren, von denen fünf als Biomarker für die klinische Überwachung bei CIDP in Frage kommen [74]. Diese Ergebnisse haben jedoch ihre Limitationen und werden noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt.

Obwohl unser heutiges Verständnis der CIDP weiter fortgeschritten ist, gibt es immer noch viele Unklarheiten. Die Komplexität dieser Erkrankung macht die Suche nach zuverlässigen und spezifischen Biomarkern zu einem entscheidenden Aspekt der klinischen und Grundlagen-Forschung [75].

1.8 Ziele der Arbeit

Das übergeordnete Ziel dieser Studie war es, den klinischen Verlauf der CIDP besser zu verstehen und zu charakterisieren. Insbesondere die Suche nach Risikofaktoren und potenziellen Biomarkern für den klinischen Verlauf der CIDP stellte hier ein wichtiges Ziel dar. Bisher konnten in der Forschung nur wenige Risikofaktoren und Biomarker identifiziert werden, wobei die Umsetzung in die klinische Praxis stets fehlte.

Durch die Erhebung verschiedener klinischer, diagnostischer und therapeutischer Charakteristika dieser multizentrischen CIDP-Kohorte und die anschließende Gruppierung entsprechend dem Therapieansprechen der Patient*innen ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Durch welche patienteneigenen Faktoren wird das Therapieansprechen bei CIDP beeinflusst?
2. Kann die Art und Durchführung der Therapie entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf sein?
3. Wie beeinflusst der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns den weiteren Krankheitsverlauf?
4. Kann die Krankheitsaktivität sinnvoll gemessen werden?
5. Lässt sich die CIDP in sinnvolle Subgruppen klassifizieren?
6. Wie grenzt sich die CIDP laborchemisch und klinisch von anderen Polyneuropathien ab?

2. Methoden

2.1 Kohorte und Auswahlkriterien

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden und die untersuchte Kohorte wurden bereits in ähnlicher Form in Quint, P. *et al.*, *Preventing long-term disability in CIDP: the role of timely diagnosis and treatment monitoring in a multicenter CIDP cohort* [81] publiziert und für die vorliegende Dissertationsarbeit entsprechend angepasst.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde mithilfe des Krankenhausinformationssystems CGM MEDICO eine Kohorte aus Patient*innen ermittelt, die im Zeitraum von 2018-2022 am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) in der Klinik für Neurologie ambulant oder stationär behandelt wurden. Die Zielgruppe waren Patient*innen mit einer Erkrankung aus der Gruppe der Polyneuropathien, aus denen dann die CIDP-Patient*innen herausgefiltert wurden. Eingeschlossen wurden daher Patient*innen, die mit einem der folgenden Codes der International Classification of Diseases (ICD)-10 [82] bei der Entlassung aus einem stationären Aufenthalt oder während eines ambulanten Besuches im oben genannten Zeitraum kodiert wurden:

- G60 (Hereditäre und idiopathische Neuropathie)
- G61 (Polyneuritis)
- G62 (sonstige Polyneuropathien)
- G63 (Polyneuropathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)
- G64 (Sonstige Krankheiten des peripheren Nervensystems)

Die Gesamtzahl der so entstandenen Kohorte belief sich initial auf 1061 Patient*innen. In einem nächsten Schritt wurden hiervon 122 CIDP-Patient*innen, die die EAN/PNS-Kriterien von 2021 [34] erfüllten, separiert. Die verbleibende Kohorte bestand nun aus 939 Patient*innen mit einer polyneuropathischen Erkrankung außer CIDP.

Zusätzlich stellten uns die Universitätskliniken Berlin, Essen, Köln, Magdeburg und München ihre Daten zu den hiesigen CIDP-Patient*innen zur Verfügung. Diese wurden von den Zentren selbst anhand der jeweiligen Krankenhausinformationssysteme erhoben und uns in anonymisierter Form übermittelt. Um eine möglichst homogene Kohorte zu erreichen, wurden 43 Patient*innen ausgeschlossen, bei denen eine CIDP-Variante vorlag. Außerdem wurden in einem zweiten Schritt die EAN/PNS-Kriterien von 2021 [34] erneut geprüft

und 64 Patient*innen identifiziert, die aufgrund einer fehlerhaften/unklaren Diagnose oder fehlender diagnostischer Informationen ausgeschlossen wurden. Schlussendlich bestand die nun multizentrische CIDP-Kohorte aus insgesamt 197 Patient*innen (91 Patient*innen aus Düsseldorf, 27 aus Berlin, 27 aus Köln, 26 aus Essen, 18 aus München und acht aus Magdeburg), die in die Analyse mit einbezogen wurden.

Aus der verbleibenden monozentrischen Polyneuropathie-Kohorte von 939 Patient*innen wurden außerdem 87 Patient*innen ausgeschlossen, die mit dem ICD-10-Code G61 (Polyneuritis) kodiert wurden, um mögliche Doppelungen mit anderen Immunneuropathien zu vermeiden. Die nun finale Polyneuropathie-Kohorte bestand aus 852 Patient*innen.

Abbildung 1 fasst die Selektion der beiden Patientenkohorten grafisch zusammen. Die nachfolgend aufgeführten Parameter wurden von allen Zentren in gleicher Form erhoben.

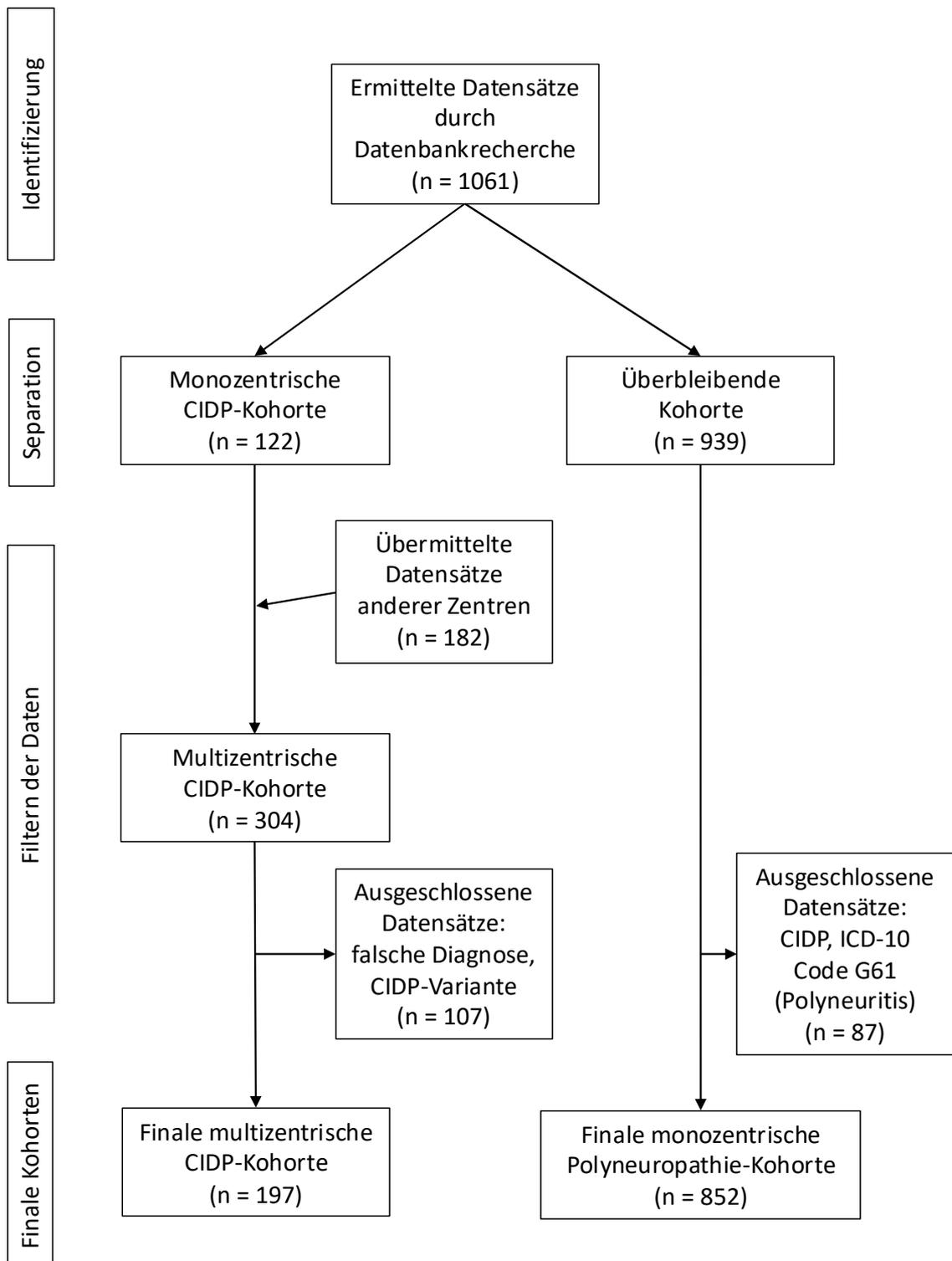


Abb. 1: Prisma Chart der Entstehung der CIDP- und Polyneuropathie-Kohorten

Dargestellt sind die Identifizierung der Datensätze, die Zuordnung zur CIDP (links) und Polyneuropathie (rechts) – Kohorte, das Filtern der Daten sowie die finalen Kohorten. Modifiziert und übersetzt nach Quint *et. al* [81].

Abkürzungen: CIDP, chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; ICD, International classification of diseases.

2.2 Verwendete Systeme

Für die Datenerhebung wurde das Krankenhausinformationssystem CGM MEDICO verwendet. Dieses ist im UKD an allen Arbeitsplätzen über die UKD-Anwendungen zugänglich. Über einen zuvor eingerichteten Zugang konnten die klinischen Daten der Kohorte über dieses System abgerufen und gesammelt werden.

Die Datenakquise erfolgte dabei aus den folgenden Einträgen:

- Stammdaten
- Interne Arztbriefe
- Externe Arztbriefe
- Laborbefunde inklusive Blutwerte, Liquorbefunde und nodale/paranodale Autoantikörper
- Neurografie-Befunde
- Biopsie-Berichte

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer Exceltabelle (Microsoft Excel für Mac 2022 Version 16.66) festgehalten.

2.3 Untersuchte Daten

2.3.1 Parameter der Polyneuropathie-Kohorte

Die Polyneuropathie-Kohorte von 852 Patient*innen wurde im Hinblick auf die folgenden Parameter untersucht:

*1. Patient*innen-Daten*

Erhoben wurden die Patienten-Identifikations- (ID) und Fallnummer des ersten stationären oder ambulanten Aufenthaltes im Studienzeitraum sowie das Geburtsdatum, Geschlecht und Alter bei Aufnahme, das Datum der Aufnahme und der Entlassung.

2. Diagnose

Hier wurde der ICD-10 Code bei Aufnahme und Entlassung des ersten Aufenthaltes, der in den Untersuchungszeitraum fiel, erhoben sowie ob es sich um einen ambulanten oder stationären Aufenthalt handelte. Außerdem wurde das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese für Neuropathien geprüft und das

Patient*innen-Alter bei Studienbeginn, Erstmanifestation und Diagnose der Erkrankung erhoben.

3. Scores

Zur Beurteilung der durch die Erkrankung entstandenen funktionellen Beeinträchtigungen wurde der *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) arm* und *leg disability score* (**Tabelle 2**) bei Diagnosestellung sowie nach 12, 24 und 36 Monaten zur Verlaufskontrolle erhoben. Er berücksichtigt die durch die Erkrankung eingeschränkten Aktivitäten des täglichen Lebens. Der *INCAT arm disability score* betrachtet Symptome in einem oder beiden Armen, die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Öffnen von Reisverschlüssen, Haare waschen oder den Gebrauch von Besteck beeinträchtigen oder verhindern. Die Punkteskala reicht von null (keine Einschränkung in der oberen Extremität) bis fünf (Unfähigkeit, einen der beiden Arme für eine zielgerichtete Bewegung einzusetzen). Der *INCAT leg disability score* betrachtet die Fähigkeit zu gehen und Hilfsmittel wie Gehstöcke oder Gehhilfen zu benutzen. Er reicht ebenfalls von null (keine Beeinträchtigung beim Gehen) bis fünf (Rollstuhlfahrer*in, der/die nur wenige Schritte mit Hilfe gehen oder stehen kann) [83, 84].

Punktzahl	INCAT arm disability score
0	Keine Probleme in der oberen Extremität
1	Symptome in einem oder beiden Armen <i>ohne</i> Auswirkungen auf folgende Tätigkeiten: Knöpfe/Reißverschluss benutzen, Haare waschen/bürsten, Messer und Gabel verwenden, mit kleinen Münzen umgehen
2	Symptome in einem oder beiden Armen, die die o.g. Funktionen <i>beeinträchtigen</i> , aber nicht verhindern
3	Symptome in einem oder beiden Armen, <i>die ein oder zwei</i> der o.g. Funktionen verhindern
4	Symptome in einem oder beiden Armen, die <i>drei oder alle</i> der o.g. Funktionen verhindern, andere zielgerichtete Bewegungen jedoch noch möglich
5	Unfähigkeit, einen Arm für eine <i>zielgerichtete Bewegung</i> zu verwenden
Punktzahl INCAT leg disability score	
0	Gehen nicht beeinträchtigt
1	Gehen beeinträchtigt, <i>unabhängiges Laufen</i> in der Umwelt jedoch möglich
2	Verwendung <i>unilateralen</i> Gehhilfe (bspw. Gehstock)
3	Verwendung <i>bilateralen</i> Gehhilfe (bspw. Rollator)
4	Verwendung eines <i>Rollstuhles</i> in der Umwelt, Stehen und wenige Schritte Gehen mit Hilfe jedoch noch möglich
5	<i>Nur Rollstuhl</i> möglich, kein Gehen/Stehen mit Hilfe möglich

Tabelle 2: Definitionen des INCAT arm und leg disability scores

Modifiziert und übersetzt nach <https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools> (Zugriff am 30.06.2024) [85].

Abkürzungen: INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment.

Außerdem wurde zur Beurteilung der Muskelkraft der *Medical Research Council* (MRC) Score bei Diagnose erhoben, der die Kraftgrade von sechs Muskelgruppen abbildet. Betrachtet werden die Abduktion der Oberarme, die Flexion der Unterarme, die Extension der Handgelenke, die Flexion der Hüften, die Extension der Knie und die Dorsalextension der Füße. Jede Muskelgruppe beider Körperhälften kann von null (Plegie) bis fünf (volle Kraft) bewertet werden. Insgesamt kann dann der *MRC sum score* als Summe aller sechs Muskeln beider Seiten zwischen 0 (vollständige Plegie) und 60 (volle Muskelkraft) liegen (**Tabelle 3**) [86].

Kraftgrad	MRC-Score
0	Keine Kontraktion
1	Tastbare Zuckung und Kontraktion
2	Aktive Bewegung möglich unter Aufhebung der Schwerkraft
3	Aktive Bewegung möglich gegen die Schwerkraft
4	Aktive Bewegung möglich gegen Widerstand
5	Normale Kraft

Tabelle 3: Einteilung der Kraftgrade des MRC-Scores

Modifiziert und übersetzt nach Kleyweg *et al.* [86].

Abkürzungen: MRC, *Medical Research Council*.

4. *Symptome*

Das Vorhandensein der Symptome Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Tremor, neuropathische Schmerzen und Hirnnervenbeteiligung im Verlauf der Erkrankung wurde untersucht. Bei den Sensibilitätsstörungen wurde zusätzlich eruiert, ob diese an den oberen, unteren oder an allen vier Extremitäten vorhanden waren. Zusätzliche Begleitsymptome (beispielsweise Muskelkrämpfe, Faszikulationen oder Kälteempfindlichkeit) wurden hier ebenfalls dokumentiert.

5. *Diagnostik*

Falls im Rahmen der stationären Aufenthalte eine Liquorpunktion durchgeführt wurde, wurden die Leukozyten- und Proteinzahlen im Liquor erhoben. Zusätzlich wurde beurteilt, ob eine zytoalbuminäre Dissoziation vorlag. Diese war definiert als Anstieg des Eiweißwertes auf über 50 mg/dl bei normaler Zellzahl unter 10/ μ l.

Anhand der Befunde der Neurografie wurde bewertet, ob eine Demyelinisierung und/oder eine axonale Schädigung vorhanden war.

Aus den Laborbefunden wurden der Hämoglobin A1c (HbA1c) - Wert in % zum Zeitpunkt der Diagnose sowie die Serumspiegel von Vitamin B12 und Folsäure (Einteilung in normal, erhöht oder erniedrigt) ermittelt.

6. *Komorbiditäten*

In diesem Abschnitt wurde das Vorhandensein der folgenden Komorbiditäten geprüft: Andere Neuropathien, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Krebserkrankungen, Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), metabolische Erkrankungen, gastroenterologische Erkrankungen, Infektionskrankheiten, andere Erkrankungen, Alkoholabusus, Nikotinabusus und andere Suchterkrankungen. Hier wurde zum einen das Vorhandensein (ja/nein) geprüft und zum anderen die Erkrankung dokumentiert.

2.3.2 Parameter der CIDP-Kohorte

Bei den 197 CIDP-Patient*innen wurden zusätzlich zu den oben genannten Parametern die folgenden weiteren Merkmale untersucht:

Zusätzlich zu den oben genannten Symptomen wurde das Vorhandensein von Muskelschwäche in der oberen und/oder unteren Extremität, Fatigue als subjektives Symptom, autonome Symptome, Dysarthrie, Dysphagie und Dyspnoe erhoben. Zudem konnte die Reflexantwort der Muskeleigenreflexe in Areflexie, Hyporeflexie, normale Reflexe und Hyperreflexie unterteilt werden. Wenn ein getesteter Muskeleigenreflex das normale Reflexniveau unter- bzw. überschritt, wurde er als pathologisch eingestuft.

Die Neurografie-Befunde konnten zudem weiter analysiert werden, indem die motorischen und sensorischen Nervenleitungskriterien der EAN/PNS (siehe Abschnitt **1.3 Diagnostik der CIDP**) hinzugezogen worden.

Die serologische Testung der nodalen und paranodalen Autoantikörper CASPR1, CNTN1, NF155 und NF186 wurde - insofern durchgeführt - als positiv oder negativ ausgewertet. Außerdem wurde der Name des getesteten Labors dokumentiert. Zusätzlich wurde, sofern vorhanden, der Befund der Nervensonografie ausgewertet. Als positiv wurde hier die Vergrößerung des Nervenquerschnittes an mindestens zwei proximalen Stellen gewertet. Wurde eine Biopsie des N. suralis durchgeführt, wurde das Ergebnis als positiv oder negativ eingestuft.

Anhand der vorliegenden Laborwerte konnten die Parameter antinukleäre Antikörper (ANA), anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), sowie Leber- und Nierenwerte in normal, pathologisch und nicht untersucht eingeteilt werden. Bei den Nierenwerten wurde das Kreatinin und bei den Leberwerten die Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT)) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) betrachtet. Außerdem wurde die Kreatinkinase (CK) in U/L erfasst.

Schließlich wurden auch Daten zu den Therapieregimen dokumentiert. Hier wurden die Dauer bis zur ersten Therapie ab Manifestations- und Diagnosezeitpunkt, ob Steroide oder Immunglobuline verabreicht wurden, die erste Therapieform inklusive Medikation, das Ansprechen entsprechend der *Standard of Care* Definition (siehe **2.4**) und das Vorliegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst. Ferner wurden alle weiteren Therapieformen dokumentiert.

2.4 Definitionen

Um zu definieren, welche Patient*innen auf die Therapie ansprechen und welche nicht, stützten wir uns auf die Vorschläge der EAN/PNS-Leitlinie zum objektiven Therapieansprechen [34] und adaptierten die *Standard of Care (SOC)*-Definition, die bereits in einer laufenden Phase-2-Studie mit dem gegen die Komplementkomponente C1 gerichteten monoklonalen Antikörper SAR445088 (ClinicalTrials.gov-Identifikator (NCT-Nummer)): NCT04658472), sowie in einer zuvor veröffentlichten Studie von Allen *et al.* verwendet wurde [87]:

SOC-responder (ursprünglich: "*SOC-treated*"): Objektives Ansprechen auf die erste Therapie, definiert durch mindestens einen der folgenden Punkte:

- \geq ein Punkt Rückgang des adjustierten *INCAT*-Scores
- \geq vier Punkte Anstieg des *Rasch-built Overall Disability Scale (RODS)*-Gesamtscores
- \geq drei Punkte Anstieg des *MRC-Sum-Scores*
- \geq acht kPa Verbesserung der mittleren Griffkraft (eine Hand)
- oder eine gleichwertige Verbesserung basierend auf dokumentierten Informationen.

SOC-refractory: Nachweis eines Versagens oder unzureichenden Ansprechens auf die erste Therapie, definiert durch mindestens einen der folgenden Punkte:

- Anhaltender *INCAT*-Score \geq zwei nach einer Behandlung von mindestens acht Wochen
- \geq ein Punkt Anstieg des *INCAT*-Scores
- Abfall des *RODS*-Gesamtscores \geq vier Punkte
- Abfall des *MRC-Sum-Scores* \geq drei
- Verschlechterung der mittleren Griffstärke von \geq acht Kilopascal (eine Hand)
- oder gleichwertige fehlende Verbesserung auf der Grundlage von Informationen aus den Krankenakten.

Zusätzlich haben wir diese Definition erweitert und den Zeitpunkt von 12 Monaten nach Beginn der ersten Therapie berücksichtigt:

Sustained SOC-Responder: Patient*innen, die 12 Monate nach Beginn der Therapie immer noch die *SOC-Responder*-Kriterien erfüllten, was durch ein objektives Ansprechen gemäß den oben genannten Kriterien belegt wurde.

Sustained SOC-Refractory: Patient*innen, die 12 Monate nach Therapiebeginn die Kriterien der *SOC-Refraktarität* erfüllten, was durch ein Versagen oder ein

unzureichendes Ansprechen gemäß den oben genannten Kriterien nachgewiesen wurde.

2.5 Analyse der Subgruppen

Schließlich wurde die CIDP-Kohorte für die weiteren Analysen in verschiedene Subgruppen unterteilt, wobei der Fokus auf Aspekten im Zusammenhang mit der Therapie lag.

Die Kohorte wurde zum einen basierend auf dem Therapiebeginn in zwei Gruppen unterteilt: Die eine Gruppe erhielt ihre erste Therapie innerhalb von 12 Monaten nach der Erstmanifestation der Symptome („früher Therapiebeginn“), während die andere Gruppe mehr als 12 Monate nach der Symptommanifestation mit der Therapie begann („später Therapiebeginn“).

Außerdem wurden Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapieform erhielten, mit denjenigen verglichen, die mit Prednisolon behandelt wurden.

Zuletzt wurde das Therapieansprechen auf die erste Therapieform nach den in **2.4** genannten SOC-Kriterien (*SOC-responder* versus *SOC-refractory*) sowie der SOC-Status nach 12 Monaten (*Sustained SOC-responder* versus *transitioned SOC-refractory*) verglichen.

2.6 Datenauswertung

Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism (Version 9.5, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die hieraus entstandenen Abbildungen wurden mit Adobe Illustrator (Version 29.1, Adobe Inc., San Jose, CA, USA) nachbearbeitet. Zusätzlich wurde ein Alluvial Plot mit Hilfe der kostenlosen Website <https://www.rawgraphs.io> erstellt.

Die Kohortendaten wurden als Mittelwerte einschließlich Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten dargestellt. Für die Analyse weiterer Fragen im Zusammenhang mit der Kohorte wurden die folgenden Methoden verwendet: In den meisten Fällen wurden nichtparametrische Tests verwendet, da die Werte nicht normal verteilt waren. Für den Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für den Vergleich gepaarter Gruppen wurde der Wilcoxon Signed-Rank-Test verwendet. Bei normalverteilten Daten wurde der Welch-Test verwendet. Zur Prüfung von

Mehrfachhypothesen wurde die Zweifaktorielle Varianzanalyse oder der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zur Untersuchung der Korrelation zwischen den kategorialen Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Darüber hinaus wurden eine multiple logistische Regression durchgeführt und Odds Ratios berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant eingestuft.

2.7 Ethik

Diese Studie wurde von den Ethikkommissionen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Registrierungsnummer 2022-1809), der Charité Berlin (Nr. EA4/166/23), des Universitätsklinikums Essen (Nr. 18-8084-BO und 21-9930-BO), des Universitätsklinikums Magdeburg (Nr. 07/17 und 07/17 2023) und der Technischen Universität München (Nr. 2022-204-S) genehmigt. Die Daten wurden vor der statistischen Auswertung anonymisiert.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Polyneuropathie-Kohorte

3.1.1 Demografische und klinische Daten

Die monozentrische Polyneuropathie-Kohorte aus Düsseldorf umfasste insgesamt 852 Patient*innen, deren klinische und demografische Daten in **Tabelle 4** dargestellt sind. Davon waren 550 (65 %) Patient*innen männlich und 302 (35 %) weiblich. Das mittlere Alter bei Studienbeginn \pm SEM betrug $66 \pm 0,5$ Jahre. Das durchschnittliche Alter bei der Erstmanifestation der Symptome lag bei $62 \pm 0,6$ Jahren, während die Erstdiagnose im Mittel mit $64 \pm 0,5$ Jahren gestellt wurde. Die Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose betrug im Mittel $25 \pm 0,3$ Monate. 342 (40 %) Patient*innen wurden bei der ersten im Zeitraum stattgefundenen Aufnahme ambulant und 510 (60 %) stationär behandelt. Eine positive Familienanamnese für polyneuropathische Erkrankungen gaben 31 (4 %) Patient*innen an.

Die ICD-10-Codes bei der Entlassung, ebenfalls in **Tabelle 4** aufgeführt, zeigen, dass der am häufigsten verwendete Code G62.88 (Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien) bei 703 Patient*innen (83 %) dokumentiert wurde.

Variable	n	%
Gesamt	852	100
Geschlecht		
Männlich	550	65
Weiblich	302	35
Alter (Mittelwert ± SEM in Jahren)		
Bei Erstmanifestation der Symptome	62 ± 0,6	
Bei Diagnose	64 ± 0,5	
Bei Studienbeginn	66 ± 0,5	
Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnose (<i>in Monaten</i>)	25 ± 0,3	
Klinische Daten		
Ambulanter Aufenthalt	342	40
Stationärer Aufenthalt	510	60
Positive Familienanamnese	31	4
ICD-10 Code		
G62.88 (Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien)	703	83
G62.9 (Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet)	48	6
G63.2 (Diabetische Polyneuropathie)	38	4
G60.0 (Hereditäre sensomotorische Neuropathie)	18	2
G62.1 (Alkohol-Polyneuropathie)	10	1
G63.4 (Polyneuropathie bei alimentären Mangelzuständen)	7	1
G62.0 (Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie)	6	1
G63.1 (Polyneuropathie bei Neubildungen)	5	1
G62.2 (Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien)	4	0,5
G60.8 (Sonstige hereditäre und idiopathische Neuropathien)	3	0,4
G63.0 (Polyneuropathie bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten)	3	0,4
G62.80 (Critical-Illness-Polyneuropathie)	3	0,4
G63.8 (Polyneuropathie bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten)	2	0,2
G63.5 (Polyneuropathie bei Systemkrankheiten des Bindegewebes)	1	0,1
G63.3 (Polyneuropathie bei sonstigen endokrinen und Stoffwechselkrankheiten)	1	0,1

Tabelle 4: Klinische und demografische Ausgangsdaten der Polyneuropathie-Patient*innen

Individuelle klinische und demografische Daten von Polyneuropathie-Patient*innen. Die Ergebnisse sind als absolute Werte einschließlich ihrer relativen Prozentsätze oder als Mittelwert ± SEM angegeben.

Abkürzungen: ICD, International classification of diseases; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Die diagnostischen Daten dieser Kohorte sind in **Tabelle 5** aufgeführt. Die Auswertung der Neurografie-Befunde zeigte, dass am häufigsten eine rein axonale Polyneuropathie diagnostiziert wurde, die bei 332 Patient*innen (39 %) vorlag. Eine gemischt axonal-demyelinisierende Polyneuropathie wurde bei 263 Patient*innen (31 %) festgestellt, während eine rein demyelinisierende Polyneuropathie bei 26 Patient*innen (3 %) dokumentiert wurde. Bei den übrigen 231 Patient*innen (27 %) standen keine Neurografie-Daten zur Verfügung.

Die Ergebnisse der Liquorpunktion ergaben eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $4,3 \pm 0,1$ Zellen/ μ l (Referenzbereich < 5 Zellen/ μ l) sowie eine erhöhte mittlere Proteinzahl von 56 ± 2 mg/dl (Referenzbereich 20 - 50 mg/dl). Insgesamt erhielten 354 (42 %) der Patient*innen eine Liquorpunktion. Eine zytoalbuminäre Dissoziation wurde hier bei 145 (41 % der vorhandenen Ergebnisse) Patient*innen nachgewiesen.

Die Analyse der Blutwerte ergab einen leicht erhöhten durchschnittlichen HbA1c-Wert von $5,8 \pm 0,04$ % (Referenzbereich 4,8 – 5,7 %). Die Werte für Vitamin B12 und Folsäure lagen bei 408 (48 %) Patient*innen im Normbereich, bei 89 (10 %) waren sie erniedrigt.

Variable	n	%
Gesamt	852	100
Neurografie		
Rein demyelinisierend	26	3
Rein axonal	332	39
Gemischt axonal-demyelinisierend	263	31
Nicht verfügbar	231	27
Liquorwerte		
Leukozytenzahl (<i>Mittelwert \pm SEM in Zellen/μl</i>)	$4,3 \pm 0,1$	
Proteinzahl (<i>Mittelwert \pm SEM in mg/dl</i>)	56 ± 2	
Zytoalbuminäre Dissoziation	145	17
Nicht verfügbar	498	58
Blutwerte		
HbA1c (<i>Mittelwert \pm SEM in %</i>)	$5,8 \pm 0,04$	
Vitamin B12 und Folsäure (<i>normal/erniedrigt</i>)	409/89	48/10

Tabelle 5: Diagnostische Daten der Polyneuropathie-Kohorte

Erhobene diagnostische Daten von Polyneuropathie-Patient*innen. Die Ergebnisse werden als absolute Werte einschließlich ihrer relativen Prozentsätze oder als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Abkürzungen: HbA1c, Hämoglobin A1c; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Die Verteilung der Komorbiditäten in absoluten und relativen Häufigkeiten stellt **Tabelle 6** dar. Mehrfachangaben von Komorbiditäten waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Erkrankungen gleichzeitig aufweisen konnte. Am häufigsten litten die Patient*innen an kardiovaskulären Erkrankungen (53 %) wie beispielsweise arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern oder einer koronaren Herzerkrankung, gefolgt von neurologischen Erkrankungen (47 %) wie Morbus Parkinson, einem Schlaganfall oder Restless Legs Syndrom. Bei 85 (10 %) Patient*innen lag eine positive Anamnese für einen Nikotinabusus und bei 59 (7 %) für einen Alkoholabusus vor.

Komorbidität	n	%
Gesamt	852	100
Andere Neuropathien	6	1
Autoimmunerkrankungen	116	14
Kardiovaskuläre Erkrankungen	455	53
Pulmonale Erkrankungen	129	15
Neurologische Erkrankungen	402	47
Morbus Parkinson	141	17
Schlaganfall	55	6
Restless Legs Syndrom	47	6
Essenzieller Tremor	39	5
Demenz	29	3
Psychiatrische Erkrankungen	116	14
Krebserkrankungen	182	21
Ophthalmologische Erkrankungen	40	5
Metabolische Erkrankungen	250	29
Gastroenterologische Erkrankungen	82	10
Infektionskrankheiten	106	12
Andere Erkrankungen	207	24
Nikotinabusus	85	10
Alkoholabusus	59	7

Tabelle 6: Prävalenz der Komorbiditäten der Polyneuropathie-Kohorte

Gezeigt sind die absoluten Zahlen (n) und prozentualen Anteile (%) der Komorbiditäten. Mehrfachangaben von Komorbiditäten waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Erkrankungen gleichzeitig aufweisen konnte.

Zusammenfassend zeigte die PNP-Kohorte eine überwiegend männliche Zusammensetzung mit einem durchschnittlichen Alter von $66 \pm 0,5$ Jahren bei Studienbeginn und einer durchschnittlichen Zeitspanne von $25 \pm 0,3$ Monaten zwischen Erstmanifestation und Diagnose. Diagnostisch wurden im Mittel erhöhte Proteinwerte im Liquor festgestellt, und die Neurografie zeigte überwiegend rein axonale oder gemischt axonal-demyelinisierende Schäden. Häufige Komorbiditäten waren kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen.

3.1.2 Symptome und Scores bei erster Konsultation

In **Abbildung 2** sind die Symptome und klinischen Scores der PNP-Kohorte im Rahmen der ersten Konsultation dargestellt. Hier gaben die Patient*innen am häufigsten Sensibilitätsstörungen (81 %) in Form von beispielsweise Dysästhesien, Parästhesien oder eine Pallhyp-/anästhesie an der oberen und/oder unteren Extremität an. Außerdem litten sie häufig an neuropathischen Schmerzen (27 %) oder einem Tremor (19 %). Mehrfachangaben von Symptomen waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Symptome gleichzeitig aufweisen konnte (**Abbildung 2A**).

Als klinischer Score zur Messung der Muskelkraft wurden die *MRC-Scores* für sechs Muskelgruppen bei der ersten Konsultation erhoben und in **Abbildung 2B** aufgeführt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden nicht alle signifikanten Ergebnisse in der Abbildung gekennzeichnet. Mit einem Mittelwert von $4,95 \pm 0,01$ erreichte der *MRC-Score* der Oberarmabduktoren die höchsten Werte und war signifikant höher als die *MRC-Scores* der unteren Extremität ($p < 0,0001$ im Vergleich zu den Hüftflexoren und Fußdorsalextensoren, $p < 0,01$ im Vergleich zu den Knieextensoren). Auch der Vergleich der Ellenbogenflexoren und Handgelenksextensoren mit der Muskelkraft der unteren Extremität zeigte, dass die obere Extremität signifikant stärker war ($p < 0,0001$ für die Ellenbogenflexoren vs. Hüftflexoren, Ellenbogenflexoren vs. Fußdorsalextensoren und Handgelenksextensoren vs. Fußdorsalextensoren. $p < 0,001$ für die Handgelenksextensoren vs. Hüftflexoren. $p < 0,01$ für die Ellenbogenflexoren vs. Knieextensoren. $p < 0,05$ für die Handgelenksextensoren vs. Knieextensoren). Die geringste Muskelkraft erreichten die Fußdorsalextensoren mit einem mittleren Wert von $4,6 \pm 0,03$, der signifikant ($p < 0,0001$) niedriger war als bei allen anderen fünf Muskelgruppen.

Zur Beurteilung der funktionellen Behinderung wurde der *INCAT arm* und *leg disability score* bei Diagnose sowie nach 12, 24 und 36 Monaten retrospektiv erhoben. Der *INCAT arm disability score* (**Abbildung 2C**) wies bei Diagnosestellung einen Mittelwert von $0,2 \pm 0,02$ auf und stieg im Krankheitsverlauf auf $0,3 \pm 0,05$ an, diese klinische Verschlechterung blieb jedoch ohne statistische Signifikanz. Der *INCAT leg disability score* (**Abbildung 2D**) hatte bei Diagnosestellung einen Mittelwert von $1 \pm 0,04$ und stieg im Laufe der 36 Monate auf $1,2 \pm 0,09$ an, wobei auch hier die klinische Verschlechterung ohne statistische Signifikanz blieb.

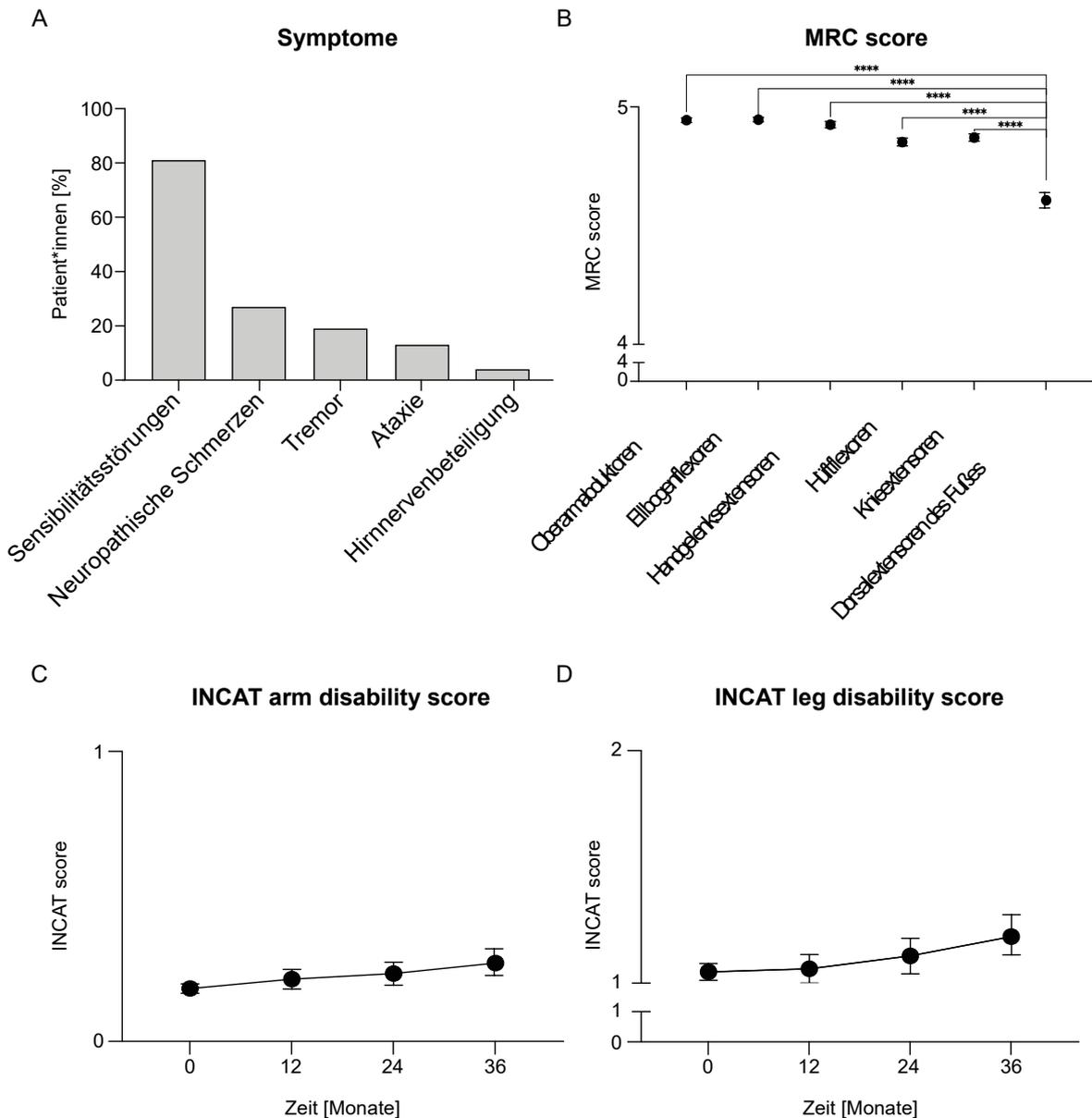


Abb. 2: Symptome und Scores der Polyneuropathie-Kohorte

A: Darstellung der vorhandenen Symptome der Polyneuropathie-Kohorte. Angabe in Prozent (%) der Gesamtkohorte (n = 852). Mehrfachangaben von Symptomen waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Symptome gleichzeitig aufweisen konnte. **B:** Darstellung der MRC-Scores der jeweiligen Muskelgruppe. Jede Muskelgruppe wurde mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SEM. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden nicht alle signifikanten Ergebnisse gekennzeichnet. **C, D:** Verlauf des INCAT arm (C) und leg disability scores (D) bei Diagnosestellung (0) sowie nach 12, 24 und 36 Monaten. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SEM. Die Scores lagen von 844 (Diagnose), 242 (12 Monate), 188 (24 Monate) und 170 (36 Monate) Patient*innen vor.

Ein p-Wert $> 0,05$ wurde als nicht signifikant, $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft.

Abkürzungen: INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC, Medical Research Council; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Zusammenfassend gaben Polyneuropathie-Patient*innen häufig Sensibilitätsstörungen und neuropathische Schmerzen als Symptomatik an. Die *MRC-Scores* unterschieden sich signifikant innerhalb der Muskelgruppen mit einer signifikant schlechteren unteren Extremität und somit einer Beinbetonung der Symptomatik. Darüber hinaus konnte eine statistisch nicht signifikante klinische Verschlechterung der *INCAT-Scores* über den berücksichtigten Zeitraum beobachtet werden.

3.2 Charakteristika der CIDP-Kohorte

3.2.1 Demografische und klinische Daten

Die multizentrische CIDP-Kohorte setzte sich aus 197 Patient*innen zusammen, die an den Universitätskliniken Düsseldorf, Berlin, Köln, Essen, Magdeburg und München betreut wurden. Sie erfüllten die EAN/PNS-Kriterien von 2021 für eine CIDP [34] und wiesen einen typischen Krankheitsverlauf auf. Diese CIDP-Kohorte sowie die Analyse der nachfolgenden Subgruppen wurden bereits in ähnlicher Form in Quint, P. *et al.*, *Preventing long-term disability in CIDP: the role of timely diagnosis and treatment monitoring in a multicenter CIDP cohort* [81] publiziert und für die vorliegende Arbeit entsprechend angepasst.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die klinischen und demografischen Merkmale dieser Kohorte, von denen 136 (69 %) Patient*innen männlich und 61 (31 %) weiblich waren. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation der Symptome betrug 57 ± 1 Jahr und die Erstdiagnose wurde im Durchschnitt mit 59 ± 1 Jahr gestellt. Die Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose betrug dabei gemittelt 19 ± 2 Monate. Bei Studienbeginn lag der Altersmittelwert bei 69 ± 7 Jahren, 110 (56 %) Patient*innen wurden ambulant und 59 (30 %) stationär behandelt. Für 28 (14 %) Patient*innen lagen keine Daten zur Art des Aufenthaltes vor. Ein*e Patient*in (0,5 %) gab eine positive Familienanamnese für Polyneuropathien an.

Variable	n	%
Gesamt	197	100
Geschlecht		
Männlich	136	69
Weiblich	61	31
Alter		
Bei Erstmanifestation der Symptome (<i>Mittelwert ± SEM in Jahren</i>)	57 ± 1	
Bei Diagnose (<i>Mittelwert ± SEM in Jahren</i>)	59 ± 1	
Bei Studienbeginn (<i>Mittelwert ± SEM in Jahren</i>)	69 ± 7	
Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnose (<i>Mittelwert ± SEM in Jahren</i>)	19 ± 2	
Klinische Daten		
Ambulanter Aufenthalt	110	56
Stationärer Aufenthalt	59	30
Positive Familienanamnese	1	0,5

Tabelle 7: Klinische und demografische Ausgangsdaten der CIDP-Patient*innen

Individuelle klinische und demografische Daten von CIDP-Patient*innen. Die Ergebnisse sind als absolute Werte einschließlich ihrer relativen Prozentsätze oder als Mittelwert ± SEM angegeben. Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [79].

Abkürzungen: CIDP; chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Die Ergebnisse der Analyse der diagnostischen Daten sind in **Tabelle 8** zusammengefasst und dargestellt. In der klinisch-neurologischen Untersuchung konnte bei den meisten Patient*innen (142 Patient*innen, 74 %) eine Areflexie in mindestens einem Muskeleigenreflex objektiviert werden. Die Ergebnisse der Liquoranalyse ergaben eine normwertige mittlere Leukozytenzahl von $3 \pm 0,3$ Zellen/ μ l (Referenzbereich < 5 Zellen/ μ l) und einen erhöhten Proteingehalt von 92 ± 7 mg/dl (Referenzbereich 20 - 50 mg/dl). Insgesamt erhielten 147 (75 %) Patient*innen eine Liquorpunktion. Hier wiesen 116 Patient*innen ((79 %) der vorhandenen Proben) eine zytoalbuminäre Dissoziation auf.

Bei der Auswertung der Neurografie zeigten die meisten Patient*innen (120; 62 %) eine axonal-demyelinisierende Schädigung. Die motorischen und sensorischen Nervenleitungskriterien nach EAN/PNS [34] waren zudem bei 178/156 Patient*innen (92/81 %) erfüllt. Eine Biopsie des N. suralis wurde bei 71

Patient*innen durchgeführt, davon waren 66 (93 % der vorhandenen Proben) pathologisch (gemäß den EAN/PNS Leitlinien aus 2021 [34]) und fünf (7 %) normal. Das Vorhandensein von nodalen/paranodalen Antikörpern im Serum wurde bei 104 Patient*innen getestet, von denen alle Proben negativ waren. Dieser Serostatus wurde daher in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Die Blutwerte wiesen einen geringfügig erhöhten mittleren HbA1c-Wert von $5,8 \pm 0,1$ % (Referenzbereich 4,8 - 5,7 %) und einen erhöhten mittleren CK-Wert von 180 ± 14 U/L (Referenzbereich < 171 U/L) nach. Bei 17 Patient*innen (9 %) konnten erhöhte ANA-Werte und bei zwei Patient*innen (1 %) erhöhte ANCA-Antikörper nachgewiesen werden. 23 Patient*innen (12 %) hatten erhöhte Nierenretentionsparameter und 23 Patient*innen (12 %) wiesen erhöhte Leberparameter auf.

Variable	n	%
Gesamt	197	100
Reflexe		
Areflexie	142	74
Hyporeflexie	51	26
Normales Reflexniveau	0	0
Hyperreflexie	0	0
Keine Angabe	4	2
Liquor		
Leukozytenzahl (<i>Mittelwert \pm SEM in Zellen/μl</i>)	$3 \pm 0,3$	
Proteinzahl (<i>Mittelwert \pm SEM in mg/dl</i>)	92 ± 7	
Zytoalbuminäre Dissoziation	116	60
Nicht verfügbar	50	25
Neurografie		
Rein demyelinisierend	68	35
Rein axonal	6	3
Gemischt axonal- demyelinisierend	120	62
<i>Motor nerve conduction criteria*</i>		
In >2 Nerven	178	92
In 1 Nerv	13	7
Nicht erfüllt	0	0
Keine Angabe	6	3

<i>Sensory nerve conduction criteria*</i>		
In >2 Nerven	156	81
In 1 Nerv	34	18
Nicht erfüllt	0	0
Keine Angabe	7	4
Biopsie des N. suralis		
Keine Angabe	126	65
Pathologisch*	66	34
Normal	5	3
Serostatus für nodale/paranodale Antikörper		
Nicht durchgeführt	93	47
Positiv	0	0
Negativ	104	53
Blutwerte		
HbA1c (<i>Mittelwert ± SEM in %</i>)	5,8 ± 0,1	
CK (<i>Mittelwert ± SEM in U/l</i>)	180 ± 14	
ANA (<i>erhöht</i>)	17	9
ANCA (<i>erhöht</i>)	2	1
Nierenwerte (<i>erhöht</i>)	23	12
Leberwerte (<i>erhöht</i>)	23	12

Tabelle 8: Klinische und diagnostische Daten von CIDP-Patient*innen

Erfasste klinische und diagnostische Daten von CIDP-Patient*innen. Die Ergebnisse werden als absolute Werte einschließlich ihrer relativen Prozentsätze oder als Mittelwert ± SEM angegeben. Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [81].

* gemäß den EAN/PNS-Leitlinien von 2021 [34].

Abkürzungen: ANA, *antinukleäre Antikörper*; ANCA, *anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper*; CIDP, *chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie*; CK, *Kreatinkinase*; HbA1c, *Hämoglobin A1C*; SEM, *Standardfehler des Mittelwertes*.

Die Komorbiditäten der CIDP-Patient*innen in absoluten und relativen Häufigkeiten sind in **Tabelle 9** aufgeführt. Mehrfachangaben von Komorbiditäten waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Erkrankungen gleichzeitig aufweisen konnte. Auch in dieser Kohorte traten kardiovaskuläre Erkrankungen am häufigsten auf. Insgesamt waren 104 Patientinnen (54 %) betroffen, darunter zählten beispielsweise arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung und/oder Vorhofflimmern. Metabolische Störungen wurden ebenfalls häufig diagnostiziert, bei 61 Patientinnen (32 %) lag eine entsprechende Erkrankung vor. Ein Diabetes

mellitus Typ 2 wurde hier zudem bei 43 Patientinnen (22 %) festgestellt. Außerdem gaben 32 Patientinnen (16 %) einen Nikotinabusus und 12 Patient*innen (6 %) einen Alkoholabusus an.

Komorbidität	n	%
Gesamt	197	100
Andere Neuropathien	7	4
Guillain-Barré-Syndrom	7	
Autoimmunkrankheiten	26	13
Hypothyreose	14	
Rheumatoide Arthritis	3	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	104	54
Arterielle Hypertonie	87	
Koronare Herzerkrankung	19	
Vorhofflimmern	17	
Lungenerkrankungen	28	15
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	9	
Schlafapnoe	8	
Asthma bronchiale	5	
Neurologische Erkrankungen	40	21
Schlaganfall	9	
Restless-Legs-Syndrom	3	
Morbus Parkinson	3	
Psychiatrische Erkrankungen	27	14
Depression	22	
Angststörung	3	
Krebserkrankungen	36	19
MGUS	21	
Prostatakrebs	5	
Multiples Myelom	3	
Darmkrebs	3	
Ophthalmologische Erkrankungen	15	8
Katarakt	11	
Glaukom	3	
Metabolische Erkrankungen	61	32

Diabetes mellitus Typ 2	43	
Hypercholesterinämie	19	
Adipositas	6	
Gastroenterologische Erkrankungen	20	10
Divertikulitis	5	
Steatosis hepatis	4	
Gastritis	3	
Renale Erkrankungen	20	10
Chronisches Nierenversagen	13	
Diabetische Nephropathie	2	
Infektionskrankheiten	8	4
Borreliose	4	
HIV	3	
Harnwegsinfekt	2	
Andere Erkrankungen	49	25
Bandscheibenvorfall	11	
Benigne Prostatahyperplasie	5	
Arthrose	4	
Abhängigkeiten		
Nikotin	32	16
Alkohol	12	6

Tabelle 9: Prävalenz von Komorbiditäten bei CIDP-Patient*innen

Einzelne Komorbiditäten von CIDP-Patient*innen. Die Ergebnisse werden als Gesamtwerte oder absolute Häufigkeiten angegeben. Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [81].

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; HIV; Human Immunodeficiency Virus; MGUS, Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

Insgesamt war die Mehrheit der CIDP-Patient*innen männlich mit einem Durchschnittsalter von 59 ± 1 Jahr bei Diagnosestellung. Diagnostisch wiesen sie häufig eine Areflexie sowie eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor auf, begleitet von axonal-demyelinisierenden Schäden in der Neurografie sowie erhöhten CK-Werten im Blut. Zu den häufigsten Komorbiditäten gehörten kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen.

3.2.2 Symptome, klinische Scores und Therapieregimes

Die Symptome sowie klinischen Scores der CIDP-Kohorte sind in **Abbildung 3** aufgeführt. Dabei gaben alle Patient*innen (100 %) bei der Erstkonsultation eine Muskelschwäche (100 %) an. Außerdem litten sie häufig an Sensibilitätsstörungen (97 %) in den oberen und/oder unteren Extremitäten sowie an einer Ataxie (56 %). Die Mehrfachangabe von Symptomen war möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Symptome gleichzeitig aufweisen konnte (**Abbildung 3A**).

Die durchschnittlichen *MRC*-Werte bei der Erstaufnahme lagen zwischen $4,1 \pm 0,3$ (Fußdorsalextensoren) und $4,8 \pm 0,04$ (Oberarmabduktoren). Auch hier bestanden signifikante Unterschiede in der Muskelkraft der unteren im Vergleich zur oberen Extremität. Der mittlere *MRC*-Wert der Fußdorsalextensoren war dabei signifikant niedriger als der Wert der Oberarmabduktoren ($p < 0,0001$), Ellenbogenflexoren ($p < 0,001$) und Handgelenksexensoren ($p < 0,01$) (**Abbildung 3B**). Darüber hinaus bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Oberarmabduktoren und Hüftflexoren ($p < 0,001$), den Oberarmabduktoren und Knieextensoren ($p < 0,01$), den Ellbogenflexoren und Hüftflexoren ($p < 0,01$), sowie den Ellbogenflexoren und Knieextensoren ($p < 0,05$). Diese wurden jedoch zur besseren Übersichtlichkeit in der Abbildung nicht aufgeführt.

Bei der Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung erreichte der *INCAT arm disability score* (**Abbildung 3C**) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Mittelwert von $0,8 \pm 0,1$. Nach 12 Monaten verbesserte sich der Score klinisch, jedoch ohne statistische Signifikanz, und blieb anschließend auf einem konstanten Niveau, eine statistisch signifikante Verbesserung blieb aus. Der *INCAT leg disability score* (**Abbildung 3D**) hingegen wies bei Diagnosestellung einen Mittelwert von $1,8 \pm 0,1$ auf. Mit einem signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg zwischen 12 und 36 Monaten nach Diagnosestellung spiegelte er eine klinische Verschlechterung innerhalb der betrachteten 36 Monate wider.

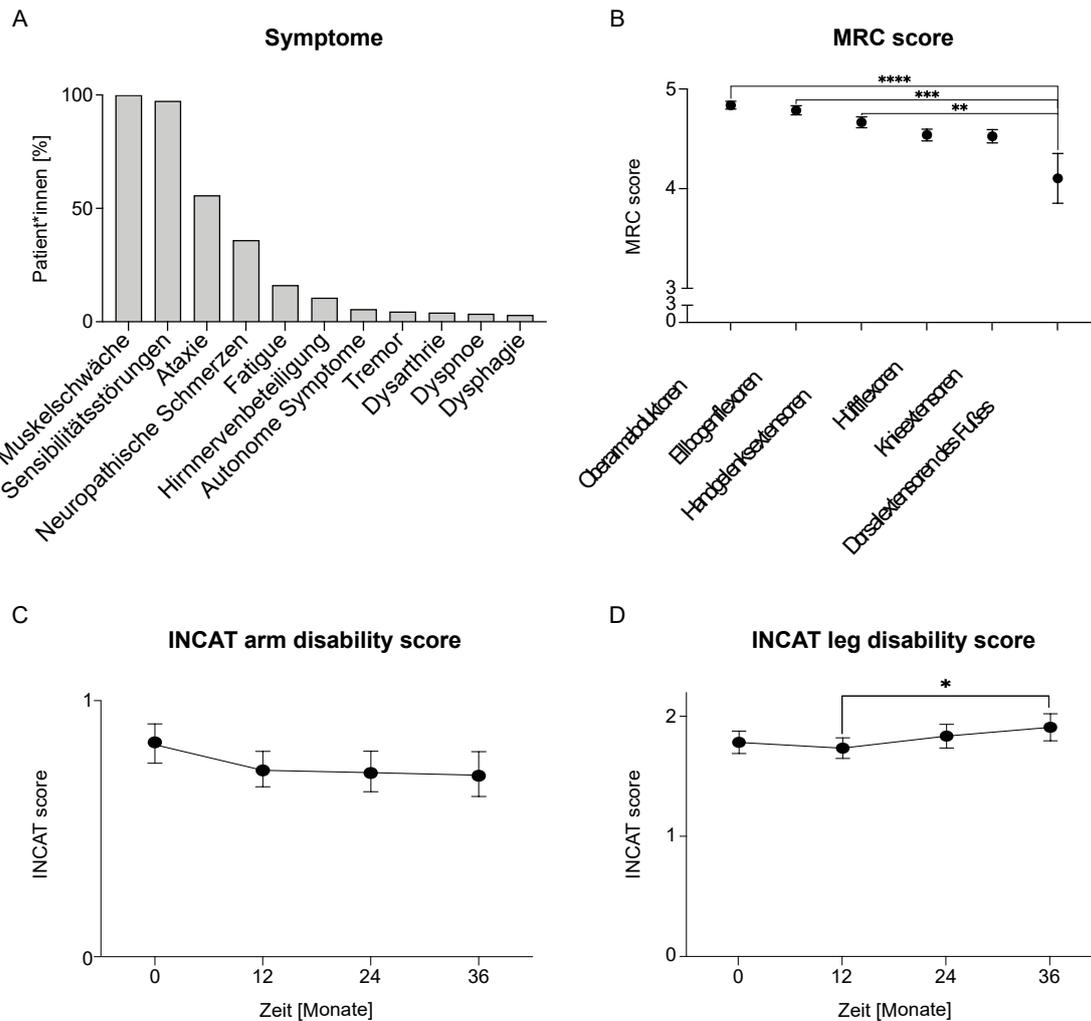


Abb. 3: Symptome und Scores der CIDP-Kohorte

A: Übersicht der vorhandenen Symptome der CIDP-Kohorte. Angabe in Prozent (%) der Gesamtkohorte (n = 197). Mehrfachangaben von Symptomen waren möglich, sodass ein*e Patient*in mehrere Symptome gleichzeitig aufweisen konnte. **B:** Darstellung der *MRC-Scores* der jeweiligen Muskelgruppe. Jede Muskelgruppe wurde mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SEM. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden nicht alle signifikanten Ergebnisse gekennzeichnet. **C, D:** Verlauf des *INCAT arm* (**C**) und *leg disability scores* (**D**) bei Diagnosestellung (0) sowie nach 12, 24 und 36 Monaten. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SEM. Die Scores lagen von 180 (Diagnose), 151 (nach 12 Monaten), 121 (nach 24 Monaten) und 110 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor.

Ein p-Wert $> 0,05$ wurde als nicht signifikant, $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [79].

Abkürzungen: CIDP, chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC, Medical Research Council; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

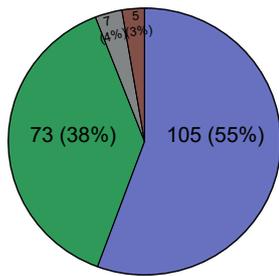
Insgesamt erhielten 190 (96 %) CIDP-Patient*innen eine immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Beginn der ersten Behandlung betrug dabei 22 ± 2 Monate nach Erstmanifestation der Erkrankung und $4 \pm 0,7$ Monate nach Diagnosestellung.

Abbildung 4 illustriert die jeweils gewählten Therapieregimes. Als erste Therapie erhielten die meisten Patient*innen intravenöse oder subkutane Immunglobuline (55 %), oder Prednisolon (38 %), entweder kontinuierlich oder als Stoßtherapie. In seltenen Fällen (insgesamt 12 Patient*innen) wurden Azathioprin (ggf. in Kombination mit Prednisolon), Cyclophosphamid, Plasmapherese oder Rituximab als erste Therapie verabreicht (**Abbildung 4A**).

Die erste bis fünfte durchgeführte Therapie ist in **Abbildung 4B** anhand eines *Alluvial plots* visualisiert. Von den 190 Patient*innen, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, wechselten 122 (64 %) zu einer anderen, zweiten Therapie. Auffällig ist hier, dass 56 der 73 Patient*innen (77 %), deren Ersttherapie Prednisolon war, auf eine Behandlung mit Immunglobulinen umstiegen. Im Gegensatz dazu blieben 72 der 105 Patient*innen (69 %), die initial mit Immunglobulinen behandelt wurden, bei dieser Therapieform.

A

Erstes Therapieregime



- Immunglobuline
- Prednisolon
- Azathioprin (+Prednisolon)
- Andere (Cyclophosphamid, Plasmapherese, Rituximab)

Gesamt = 190 [100%]

B

Erste bis fünfte Therapie

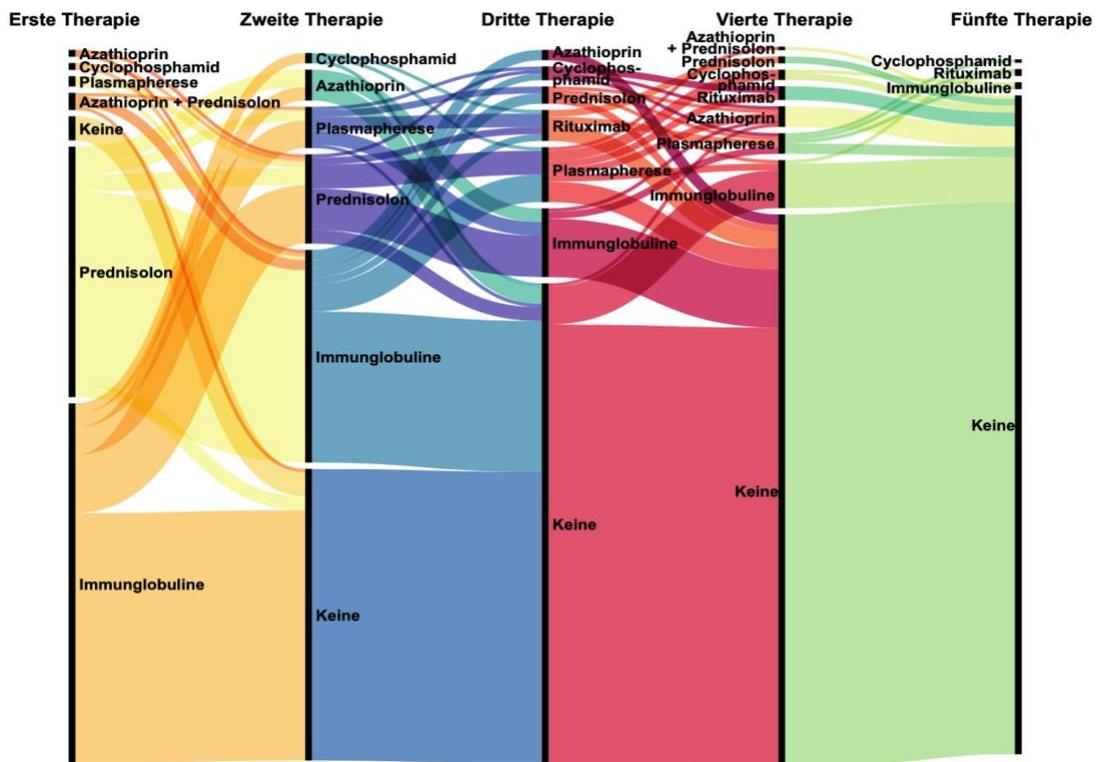


Abb. 4: Details zu den Therapieregimes der CIDP-Patient*innen

A: Erstes Behandlungsregime aller Patient*innen (n = 190). Die absoluten und relativen Werte stehen innerhalb des Diagramms. **B:** Alluvial Plot zur Darstellung der ersten bis fünften Therapieform. *Keine* bedeutet hier keine Therapie oder kein Wechsel der Therapie.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et. al* [79].

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CIDP-Patient*innen häufig an Sensibilitätsstörungen und Muskelschwäche litten. Über den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten zeigte sich ein stabiler Verlauf der *INCAT arm* und eine Verschlechterung der *INCAT leg disability scores*. Die *MRC*-Werte unterschieden sich signifikant, mit den schlechtesten Werten bei den Fuß-Dorsalextensoren. Überwiegend kamen Immunglobuline oder Prednisolon als initiale Therapieform zum Einsatz, wobei insgesamt 64 % der Patientinnen zu einer zweiten Therapieform wechselten. Am häufigsten wechselten die Patient*innen hier von Prednisolon auf Immunglobuline.

3.3 CIDP-Patient*innen mit einem späten Therapiebeginn verschlechterten sich klinisch im Verlauf

Um die Auswirkungen des Therapiebeginns von CIDP-Patient*innen weiter zu analysieren, verglichen wir Patient*innen mit einem frühen Behandlungsbeginn (definiert als Beginn der ersten Therapie bis zu 12 Monate nach der ersten Manifestation der Symptome) und einem späten Behandlungsbeginn (mehr als 12 Monate nach der ersten Manifestation der Symptome) (**Abbildung 5**). Patient*innen mit einem frühen Therapiestart begannen die Therapie im Mittel nach $3 \pm 0,3$ Monaten, Patient*innen mit einem späten Therapiestart hingegen 44 ± 4 Monate nach der Erstmanifestation (**Abbildung 5A**).

Abbildung 5B gibt die Muskelkraft aller sechs getesteten Muskelgruppen als mittlere *MRC sum scores* der beiden Gruppen über den Verlauf von 36 Monaten nach Diagnosestellung wider. Zum Zeitpunkt der Diagnose (0 Monate) war der *MRC*-Score bei Patient*innen mit einem frühen Therapiestart signifikant niedriger ($p < 0,05$) als bei Patient*innen mit einem späten Therapiestart. Im Verlauf zeigten Patient*innen mit einem frühen Therapiestart eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) zwischen 12 und 24 Monaten sowie zwischen 12 und 36 Monaten. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich der Score bei Patient*innen mit einem späten Therapiestart, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Der *INCAT arm disability score* (**Abbildung 5C**) der Patient*innen mit einem frühen Therapiestart ergab insgesamt einen Anstieg des Scores und somit eine Verbesserung über den betrachteten Zeitraum. Eine signifikante Zunahme ($p < 0,01$) konnte zwischen der Diagnosestellung (0 Monate) und nach 36 Monaten belegt werden. Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Anstieg 24 Monate nach

Diagnosestellung ($p < 0,05$), zwischen 12 und 24 Monaten ($p < 0,05$), zwischen 12 und 36 Monaten ($p < 0,001$) sowie zwischen 24 und 36 Monaten ($p < 0,01$). Diese wurden jedoch zur besseren Übersichtlichkeit in der Abbildung nicht dargestellt. Im Kontrast dazu verzeichnete die Gruppe mit einem spätem Therapiebeginn insgesamt einen Anstieg des Scores und damit eine Verschlechterung über den dargestellten Zeitraum, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war der *INCAT leg disability score* (**Abbildung 5D**) bei Patient*innen mit einem spätem Behandlungsbeginn signifikant ($p < 0,01$) niedriger als bei Patient*innen mit einem frühen Behandlungsbeginn. Zudem verschlechterte sich diese Gruppe klinisch über den betrachteten Zeitraum, was durch einen signifikanten Anstieg 24 ($p < 0,05$) und 36 ($p < 0,01$) Monate nach Diagnosestellung sowie zwischen 12 und 24 ($p < 0,05$) und zwischen 12 und 36 ($p < 0,01$) Monaten bestätigt wurde. Auch hier wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Ergebnisse dargestellt. Patient*innen mit einem frühen Therapiebeginn verbesserten sich klinisch über die betrachteten 36 Monate, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigte sich eine signifikante klinische Verschlechterung des *INCAT leg disability score* bei Patient*innen, die einen späten Therapiebeginn erhielten, und eine signifikante Verbesserung des *INCAT arm disability score* und *MRC sum score* bei Patient*innen mit einem frühen Therapiestart. Diese Ergebnisse wurden in ähnlicher Form in Quint, P. *et al.* [81] veröffentlicht.

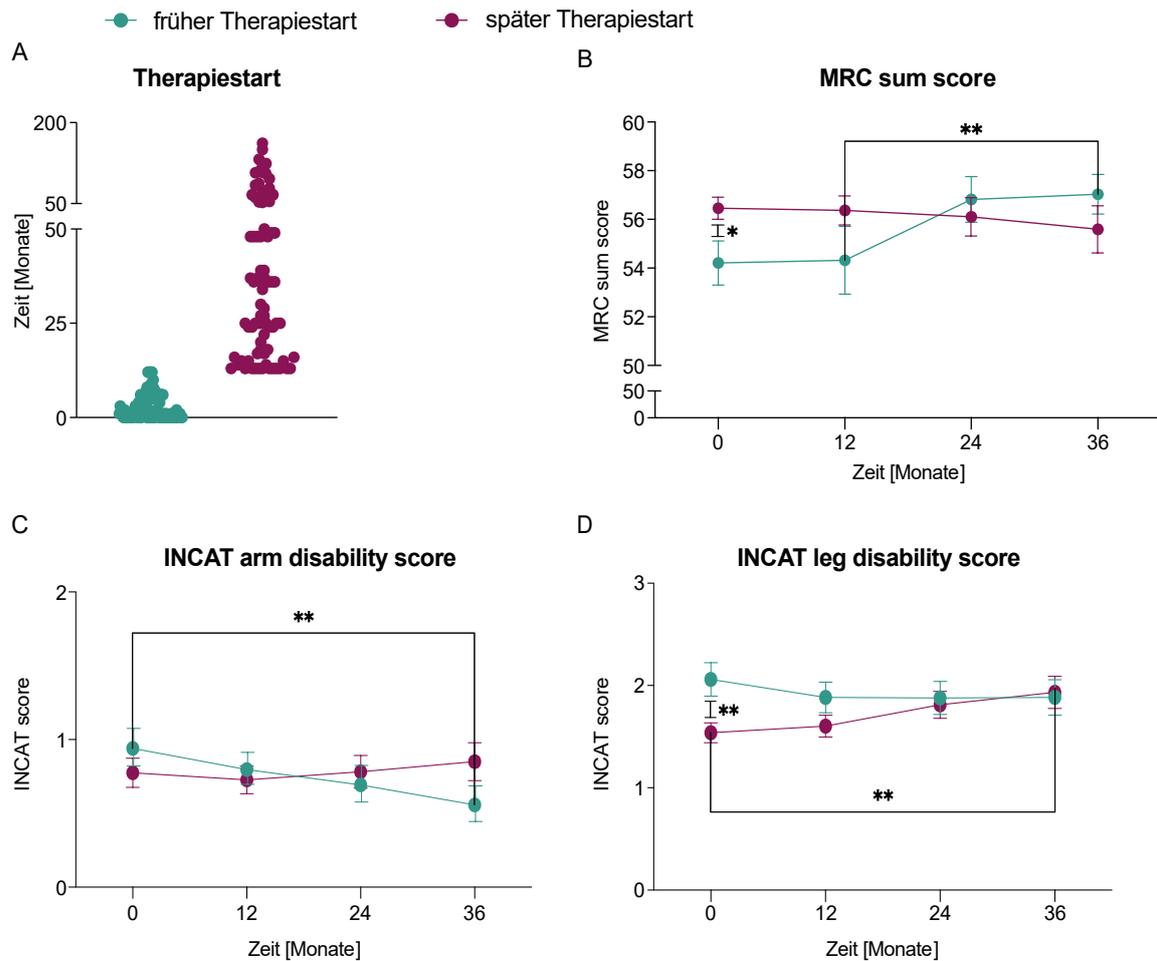


Abb. 5: Vergleich des frühen versus späten Therapiestartes bei CIDP-Patient*innen

A: Darstellung der absoluten Zahlen des Therapiebeginns. Der Beginn der ersten Therapie nach dem ersten Auftreten der Symptome wird in Monaten angegeben. **B:** Mittlere *MRC sum scores* ± SEM bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (früher/später Beginn der Therapie) 104/93 (bei Diagnose), 47/65 (nach 12 Monaten), 33/57 (nach 24 Monaten) und 26/37 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 60 bewertet. **C, D:** Mittlere *INCAT arm* (**C**) und *leg disability scores* (**D**) bei Diagnose (0) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Daten lagen von (früher/später Beginn der Therapie) 85/80 (bei Diagnose), 60/73 (nach 12 Monaten), 49/64 (nach 24 Monaten) und 43/59 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet.

Ein p-Wert > 0,05 wurde als nicht signifikant, $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [79].

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC, Medical Research Council; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

3.4 Patient*innen unter Prednisolon-Therapie verschlechterten sich klinisch im Verlauf und wechselten häufiger auf eine zweite Therapie

Wir verglichen den klinischen Verlauf der Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapieform erhielten mit denjenigen, die mit Prednisolon behandelt wurden. Einzelne Elemente der Analyse wurden bereits in ähnlicher Form in Quint *et al.* [81] veröffentlicht. Hierbei wurden die klinischen Scores (*INCAT arm* und *leg disability score* sowie *MRC sum score*) der beiden Gruppen (Prednisolon vs. Immunglobuline) im Verlauf von 36 Monaten nach Diagnose betrachtet und in **Abbildung 6** aufgeführt. Von den 190 Patient*innen, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, wurden 105 (55 %) mit Immunglobulinen und 73 (38 %) mit Prednisolon als erste Therapieform behandelt (**Abbildung 6A**).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapie erhielten, einen signifikant ($p < 0,05$) klinisch schlechteren *MRC sum score* auf. Im weiteren Verlauf verbesserte sich diese Gruppe klinisch mit einem signifikant ($p < 0,05$) höheren *MRC sum score* 24 Monate nach Diagnosestellung. Im Kontrast dazu erzielten Patient*innen, die Prednisolon als Ersttherapie erhielten, bei Diagnosestellung einen signifikant ($p < 0,05$) höheren *MRC sum score*, verschlechterten sich jedoch im Verlauf im Sinne einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme des *MRC sum scores* nach 36 Monaten (**Abbildung 6B**).

Ebenfalls waren sowohl im *INCAT arm* (**Abbildung 6C**) als auch im *INCAT leg* (**Abbildung 6D**) *disability score* die Patient*innen, die Immunglobuline als Ersttherapie erhielten, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch signifikant schlechter ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$). In beiden Scores verbesserten sich die Patient*innen unter der Immunglobulin-Ersttherapie, mit einer signifikanten Verbesserung im *INCAT arm disability score* ($p < 0,05$) nach 12 und 24 Monaten. Patient*innen, die mit Prednisolon behandelt wurden, zeigten hingegen über den betrachteten Zeitraum eine klinische Verschlechterung in beiden Scores. Signifikante Verschlechterungen konnten im *INCAT arm disability score* 36 Monate nach Diagnose ($p < 0,05$) nachgewiesen werden, als auch im *INCAT leg disability score* 24 ($p < 0,01$) und 36 ($p < 0,001$) Monate nach Diagnose sowie zwischen 12 und 36 Monaten ($p < 0,01$). Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse dargestellt.

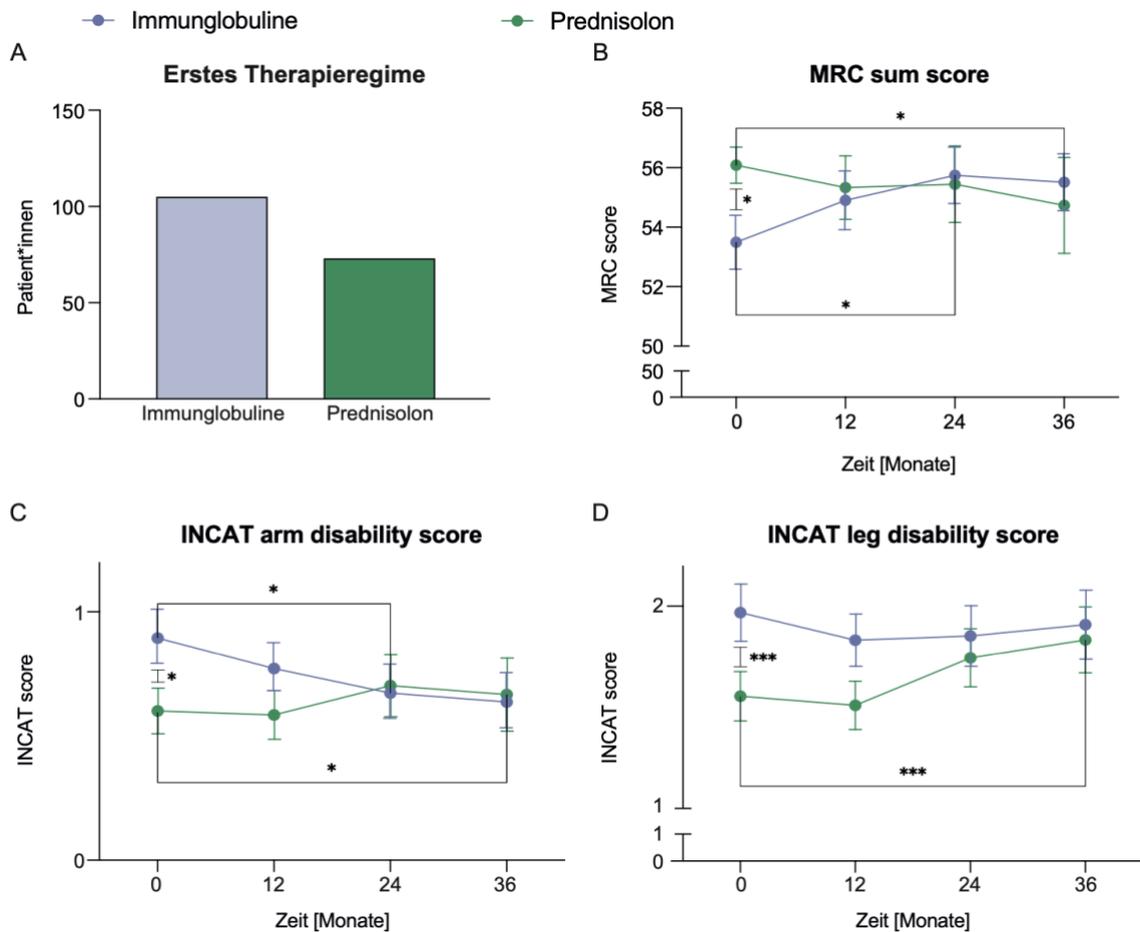


Abb. 6: Klinische Scores der Immunglobulin- versus Prednisolon-behandelten Patient*innen

A: Übersicht der Patient*innen, die mit Immunglobulinen im Vergleich zu Prednisolon behandelt wurden, in absoluten Zahlen. **B:** Mittlere *MRC sum scores* \pm SEM der Immunglobulin- und Prednisolon-behandelten Gruppe bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (Immunglobuline/Prednisolon) 103/70 (bei Diagnose), 51/36 (nach 12 Monaten), 39/29 (nach 24 Monaten) und 37/26 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 60 bewertet. **C, D:** Mittlere *INCAT arm* und *leg disability scores* bei Diagnose (0) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Daten lagen von (Immunglobuline/Prednisolon) 95/65 (bei Diagnose), 83/53 (nach 12 Monaten), 61/47 (nach 24 Monaten) und 55/42 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet.

Ein p-Wert $> 0,05$ wurde als nicht signifikant, $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC, Medical Research Council; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

Die erhobenen Parameter der CIDP-Kohorte wurden nun analysiert, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit Immunglobulinen und den mit Prednisolon behandelten Patient*innen zu identifizieren. Diese untersuchten Parameter sind in **Tabelle 10** dargestellt. Beide Gruppen waren eher männlich mit einem mittleren Alter bei Studienbeginn von 62 ± 2 Jahren und einer Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose von 17 ± 3 (Immunglobuline) bzw. 21 ± 4 (Prednisolon) Monaten. Die *MRC-Scores* aller sechs Muskelgruppen lagen bei den mit Immunglobulin behandelten Patient*innen unterhalb der Werte der mit Prednisolon behandelten Patient*innen. Beide Gruppen zeigten eine Erhöhung des Proteingehaltes auf 88 ± 12 (Immunglobuline) bzw. 100 ± 10 (Prednisolon) mg/dl (Referenzbereich 20-50 mg/dl) im Liquor bei normaler Zellzahl (Referenzbereich < 5 Zellen/ μ l) sowie eine Erhöhung der CK im Blut (Referenzbereich < 171 U/L). Der HbA1c war bei den mit Immunglobulinen behandelten Patient*innen mit $6 \pm 0,2$ % erhöht, bei den mit Prednisolon behandelten Patient*innen mit $5,6 \pm 0,1$ % normwertig (Referenzbereich 4,8 - 5,7 %). Die Zeitspanne bis zur ersten Therapie lag bei $4,4 \pm 0,8$ (Immunglobuline) bzw. $4,7 \pm 1,4$ (Prednisolon) Monaten. In beiden Gruppen sprach die Mehrheit der Patient*innen objektiv auf ihre Therapie im Sinne der SOC-Kriterien an. Keiner dieser genannten Unterschiede war jedoch statistisch signifikant. Hingegen wechselten Patient*innen, die Prednisolon erhielten, signifikant (88 vs. 41 %; $p < 0,0001$) häufiger auf eine zweite Therapieform als Patient*innen, die Immunglobuline als Ersttherapie erhielten. Die weiteren untersuchten Parameter zu den demografischen, klinischen, diagnostischen und therapeutischen Daten sowie Komorbiditäten zeigten ebenfalls keine statistische Signifikanz und wurden in der Tabelle nicht aufgeführt.

Zusammenfassend waren Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapieform erhielten, in allen drei betrachteten Scores bei Diagnosestellung klinisch signifikant schlechter als Patient*innen, die Prednisolon als erste Therapie erhielten. Sie verbesserten sich jedoch im Verlauf signifikant im *INCAT arm disability score* und im *MRC sum score*, wohingegen die Patient*innen, die Prednisolon erhielten, sich in allen drei Scores im Verlauf signifikant verschlechterten. Außerdem wechselten Patient*innen, die Prednisolon als Ersttherapie erhielten, signifikant häufiger auf eine zweite Therapieform.

Variable	Immunglobuline	Prednisolon	p-Wert
Gesamt	105	73	
Geschlecht (n (%))			
Männlich	78 (74)	46 (63)	n.s.
Weiblich	27 (26)	27 (37)	n.s.
Alter (Mittelwert ± SEM in Jahren)			
Bei Studienbeginn	62 ± 2	62 ± 2	n.s.
Bei Erstmanifestation der Symptome	58 ± 1	57 ± 1	n.s.
Bei Diagnose	59 ± 1	59 ± 2	n.s.
Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnose (Monate)	17 ± 3	21 ± 4	n.s.
MRC-Score (Mittelwert ± SEM)			
Oberarmabduktoren	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,02	n.s.
Ellenbogenflexoren	4,7 ± 0,1	4,9 ± 0,03	n.s.
Handgelenksextensoren	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	n.s.
Hüftflexoren	4,4 ± 0,1	4,7 ± 0,1	n.s.
Knieextensoren	4,4 ± 0,1	4,7 ± 0,1	n.s.
Dorsalflexoren des Fußes	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,2	n.s.
Liquor (Mittelwert ± SEM)			
Zellzahl (Zellzahl/ μ l)	3 ± 0,6	4 ± 1,3	n.s.
Proteine (mg/dl)	88 ± 12	100 ± 10	n.s.
Blutwerte (Mittelwert ± SEM)			
CK (U/L)	188 ± 19	195 ± 24	n.s.
HbA1c (%)	6 ± 0,2	5,6 ± 0,1	n.s.
Therapie			
Zeitspanne bis zur ersten Therapie ab Diagnose in Monaten (Mittelwert ± SEM)	4,4 ± 0,8	4,7 ± 1,4	n.s.
SOC-responder (n (%))	67 (64)	39 (54)	n.s.
SOC-refractory (n (%))	36 (35)	33 (46)	n.s.
Wechsel zu einer zweiten Therapie (n (%))	43 (41)	63 (88)	p < 0,0001

Tabelle 10: Vergleich von Immunglobulin- mit Prednisolon-behandelten Patient*innen

Variablen von CIDP-Patient*innen, die Immunglobuline oder Prednisolon als Ersttherapie erhielten. Die Ergebnisse wurden als Gesamtwerte mit absoluten Häufigkeiten oder Mittelwert ± SEM angegeben. Ein p-Wert > 0,05 wurde als nicht signifikant, p < 0,05 (*) als signifikant, p < 0,01 (**), p < 0,001 (***) und p < 0,0001 (****) als hoch signifikant eingestuft.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [79].

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; CK, Kreatinkinase; HbA1c, Hämoglobin A1c; MRC, Medical Research Council; n.s., nicht signifikant; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

3.5 Der Status SOC-refractory ist mit mehreren Faktoren und schlechteren klinischen Verläufen assoziiert

Insgesamt sprachen 110 (56 %) Patient*innen auf ihre erste Therapie an und wurden daher dem Status *SOC-responder* zugeordnet. 76 (39 %) Patient*innen sprachen nicht auf die erste Therapie an und wurden als *SOC-refractory* eingestuft. 10 Patient*innen erhielten keine immunmodulatorische Therapie und wurden daher nicht in die Analyse einbezogen ("SOC-naïv"). Ein Patient erhielt eine immunmodulatorische Therapie, aber es fehlten Daten zum Ansprechen auf die Therapie. Die Gruppen *SOC-responder* und *SOC-refractory* wurden im Folgenden verglichen, ähnlich zu den Veröffentlichungen von Quint *et al.* [81].

Abbildung 7 veranschaulicht das erste Therapieregime der *SOC-responder* und der *SOC-refractory* Gruppe. Die Mehrheit der *SOC-responder* erhielt Immunglobuline (67 Patienten, 61 %) oder Prednisolon (38 Patienten, 35 %) als Ersttherapie (**Abbildung 7A**). 35 Patienten der *SOC-refractory* Kohorte (46 %) wurden mit Immunglobulinen und 32 (42 %) mit Prednisolon behandelt (**Abbildung 7B**).

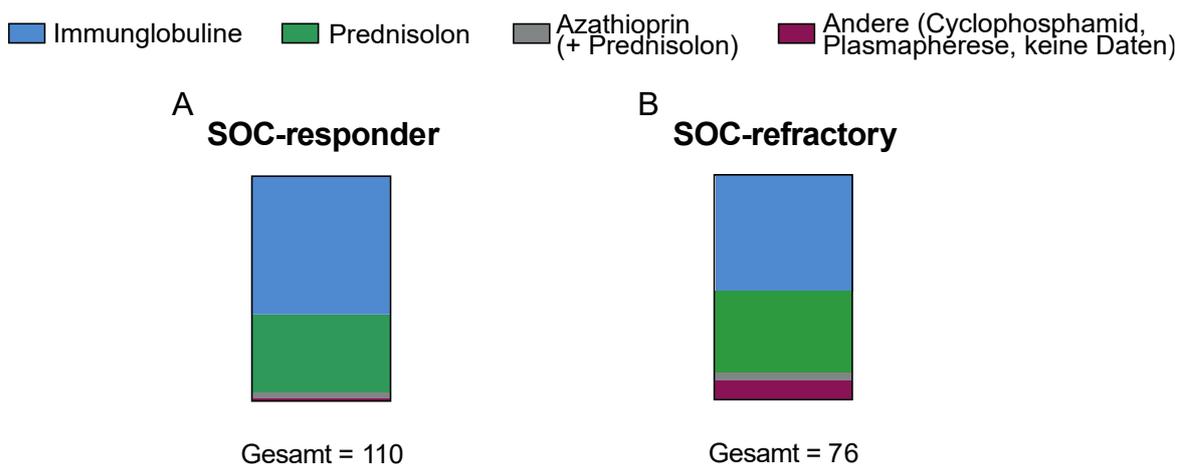


Abb. 7: Erstes Therapieregime der SOC-Kategorien

Erstes gewähltes Therapieregimen der *SOC-responder* (A, n = 110) und *SOC-refractory* (B, n = 76) Gruppe. Die Angaben sind in absoluten Werten.

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; SOC, Standard of Care

Abbildung 8 A-C stellt die klinischen Scores der *SOC-responder* versus *SOC-refractory* Patient*innen dar. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse in der Abbildung aufgeführt.

Der *INCAT arm disability score* (**Abbildung 8A**) der *SOC-responder* Patient*innen zeigte einen signifikanten Abfall und somit eine klinische Besserung 12 ($p < 0,001$), 24 ($p < 0,01$) und 36 ($p < 0,05$) Monate nach der Diagnose. Auch der *INCAT arm disability score* der *SOC-refractory* Patient*innen nahm in dieser Zeitspanne ab, jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu stieg der *INCAT leg disability score* (**Abbildung 8B**) der *SOC-refractory* Patient*innen 24 und 36 Monate nach Diagnosestellung ($p < 0,05$) sowie zwischen 12 und 24 Monaten ($p < 0,01$), 24 und 36 Monaten ($p < 0,01$) und zwischen 24 und 36 Monaten ($p < 0,05$) nach Diagnose signifikant an, somit verschlechterte sich diese Gruppe über den genannten Zeitraum. Auch 36 Monate nach der Diagnose war dieser Score bei den *SOC-responder* Patient*innen signifikant ($p < 0,05$) niedriger als in der Gruppe der *SOC-refractory*. Die *SOC-responder* Patient*innen wiesen über den betrachteten Zeitraum eine klinische Verbesserung im Sinne einer Abnahme des *INCAT leg disability scores* auf, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die mittleren *MRC sum scores* (**Abbildung 8C**) der *SOC-responder* Patient*innen verbesserten sich signifikant ($p < 0,0001$) 36 Monate nach der Diagnose und waren zu diesem Zeitpunkt signifikant höher ($p < 0,05$) als in der *SOC-refractory* Gruppe. Darüber hinaus entwickelten die *SOC-responder* Patient*innen eine signifikante Verbesserung 24 Monate nach der Diagnose ($p < 0,001$) sowie zwischen 12 und 24 Monaten ($p < 0,01$) und zwischen 24 und 36 Monaten ($p < 0,001$) nach der Diagnose. Im Gegensatz dazu zeigten *SOC-refractory* Patient*innen eine signifikante Verschlechterung ($p < 0,05$) zwischen 24 und 36 Monaten nach der Diagnose.

So wiesen Patient*innen mit einem *SOC-refractory* Status insgesamt eine signifikante Verschlechterung im *INCAT leg disability score* und *MRC sum score* auf. Patient*innen mit einem *SOC-responder* Status hingegen zeigten eine signifikante Verbesserung in allen drei betrachteten klinischen Scores.

Die Faktoren, die mit dem *SOC-refractory* Status in Zusammenhang stehen, sind in **Abbildung 8D** dargestellt. Sie wurden mittels multipler logistischer Regression ermittelt. *SOC-refractory* Patient*innen wiesen häufiger eine subjektive Fatigue als Symptom auf und waren häufiger alkoholabhängig. Maligne Erkrankungen und Ataxie waren bei *SOC-refractory* Patient*innen seltener zu finden.

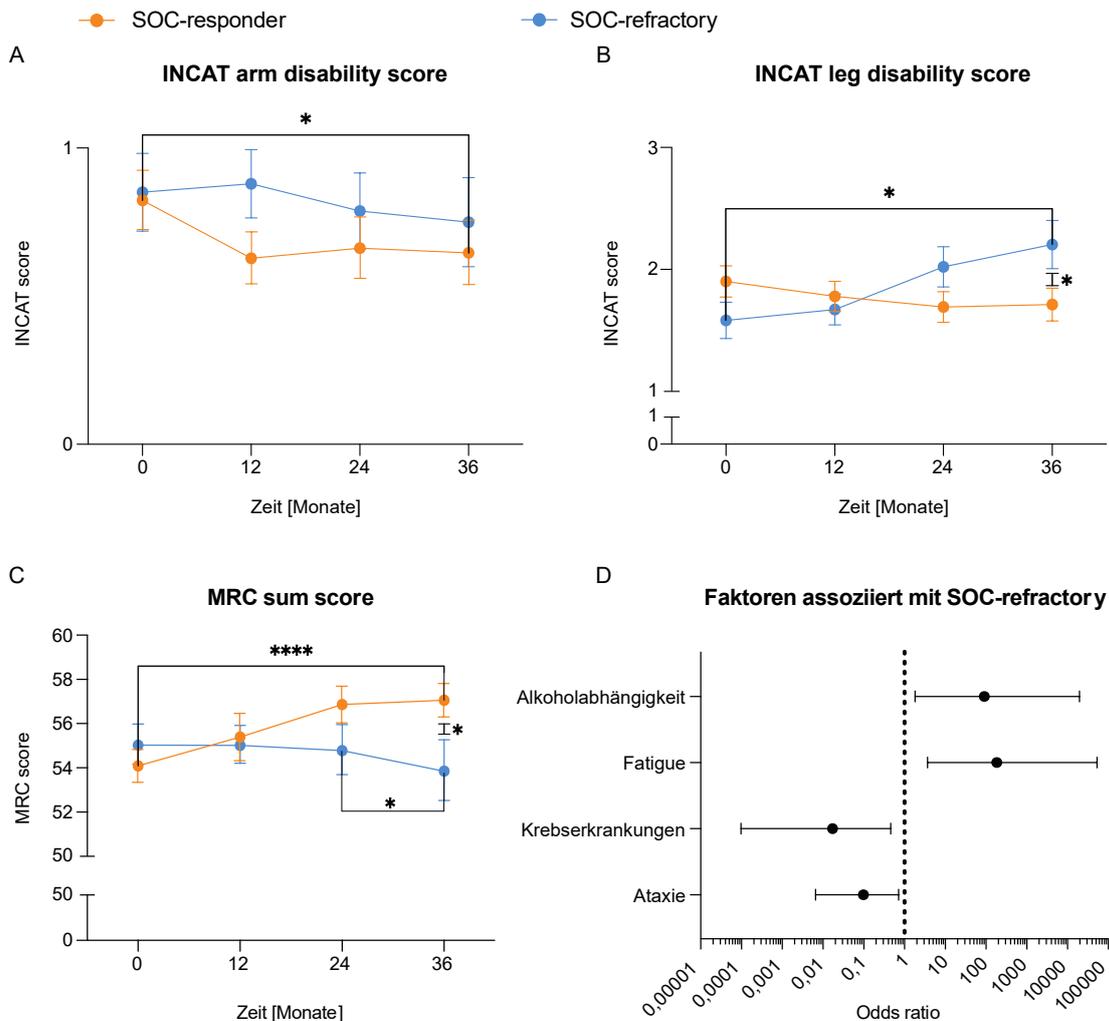


Abb. 8: Klinische Scores und Ergebnisse der Analyse des Therapieansprechens

A, B: Mittlere *INCAT arm* und *leg disability scores* \pm SEM der *SOC-responder* und *SOC-refractory* Gruppe bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (*SOC-responder/SOC-refractory*) 102/67 (bei Diagnose), 86/58 (nach 12 Monaten), 68/47 (nach 24 Monaten) und 65/40 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet **C:** Mittlere *MRC sum scores* \pm SEM der *SOC-responder* und *SOC-refractory* Gruppe bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (*SOC-responder/SOC-refractory*) 108/74 (bei Diagnose), 48/48 (nach 12 Monaten), 37/37 (nach 24 Monaten) und 35/34 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 60 bewertet **D:** Faktoren, die mit einem *SOC-refractory* Verlauf assoziiert sind. Die Werte sind als Odds Ratio \pm 95% Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert $>$ 0,05 wurde als nicht signifikant, $p <$ 0,05 (*) als signifikant, $p <$ 0,01 (**), $p <$ 0,001 (***) und $p <$ 0,0001 (****) als hoch signifikant eingestuft. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et al.* [79].

Abkürzungen: *CIDP*, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; *INCAT*, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; *MRC*, Medical Research Council; *SEM*, Standardfehler des Mittelwertes; *SOC*, Standard of Care.

3.6 Patient*innen mit anhaltendem SOC-responder Verlauf zeigten im Laufe der Zeit eine klinische Verbesserung

Schließlich verglichen wir, ähnlich zu den Veröffentlichungen in Quint *et al.* [81], die klinischen Verläufe von Patient*innen, die initial der Gruppe der *SOC-responder* angehörten und nach 12 Monaten weiterhin ein objektives Therapieansprechen gemäß den SOC-Kriterien aufwiesen („*sustained SOC-responder*“) mit denjenigen, die nach 12 Monaten eine Verschlechterung aufwiesen („*transitioned SOC-refractory*“). Von den 110 Patient*innen, die zu Beginn ihrer ersten Therapie einen *SOC-responder* Status hatten, blieben 31 Patient*innen nach 12 Monaten weiterhin *SOC-responder* („*sustained SOC-responder*“). Dagegen wechselten 15 Patient*innen in einen *SOC-refractory* Status („*transitioned SOC-refractory*“) (**Abbildung 9A**).

Bei den klinischen Scores erreichten die *sustained SOC-responder* Patient*innen eine Verbesserung im *MRC sum score* über den betrachteten Zeitraum von 36 Monaten, mit einer signifikanten Verbesserung ($p < 0,05$) zwischen 12 und 36 Monaten nach der Diagnose. *Transitioned SOC-refractory* Patient*innen hingegen verschlechterten sich in diesem Zeitraum, jedoch ohne eine statistische Signifikanz (**Abbildung 9B**).

Sowohl der *INCAT arm* (**Abbildung 9C**) als auch der *leg disability score* (**Abbildung 9D**) waren bei den *sustained SOC-responder* Patient*innen zu allen Zeitpunkten niedriger und somit klinisch besser. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Außerdem konnte eine signifikante ($p < 0,05$) Verbesserung des *INCAT arm disability scores* bei Patient*innen mit *sustained SOC-responder* Status zwischen 24 und 36 Monaten nach der Diagnose festgestellt werden. Der *INCAT leg disability score* der *sustained SOC-responder* Patient*innen spiegelte eine klinische Verbesserung im Sinne eines Abfalls über die dargestellten 36 Monate wider, während in der Gruppe der *transitioned SOC-refractory* ein Anstieg des Scores zu verzeichnen war. Auch diese Ergebnisse blieben jedoch ohne statistische Signifikanz.

Ähnlich wie beim Vergleich der *SOC-responder*- mit der *-SOC-refractory-Gruppe* wurden die assoziierten Faktoren für einen *sustained SOC-responder*-Status mittels multipler logistischer Regression untersucht. Keiner der untersuchten klinischen Parameter zeigte jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis nach 12 Monaten Follow-up.

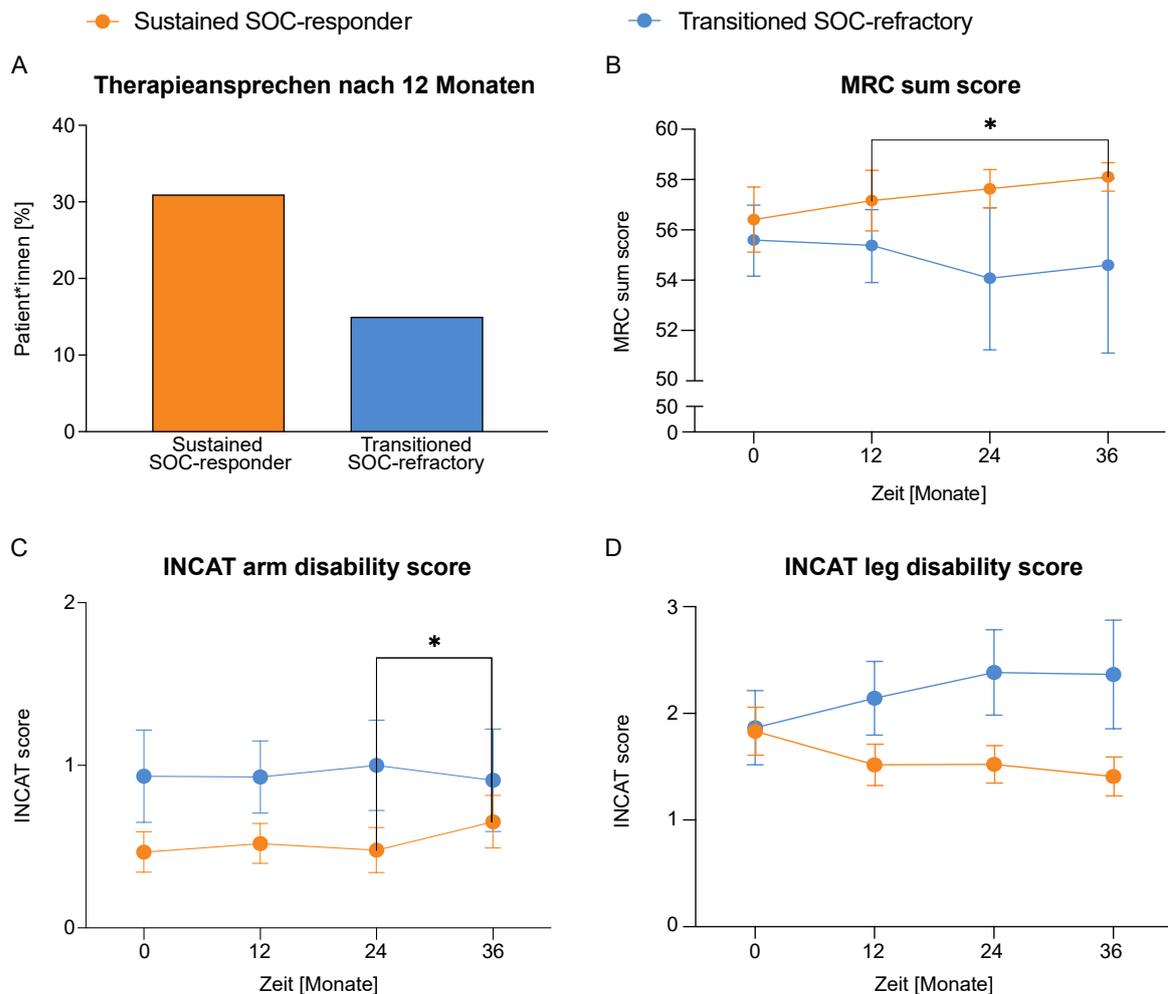


Abb. 9: Vergleich der *sustained SOC-responder* versus *transitioned SOC-refractory* Patient*innen

A: Übersicht der der *sustained SOC-responder* und *transitioned SOC-refractory* Patient*innen in absoluten Zahlen. **B:** Mittlere *MRC-sum-scores* \pm SEM dieser Patient*innen bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (*sustained SOC-responder/transitioned SOC-refractory*) 29/15 (bei Diagnose), 24/13 (nach 12 Monaten), 22/12 (nach 24 Monaten) und 20/10 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 60 bewertet. **C, D:** Mittlere *INCAT arm* und *leg disability scores* \pm SEM der dargestellten Kohorten, bei Diagnose sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Es lagen Daten von (*sustained SOC-responder/transitioned SOC-refractory*) 30/15 (bei Diagnose), 27/14 (nach 12 Monaten), 23/13 (nach 24 Monaten) und 23/11 (nach 36 Monaten) Patient*innen vor. Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet.

Ein p-Wert $> 0,05$ wurde als nicht signifikant, $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft. Zur besseren Übersichtlichkeit sind nicht alle signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Modifiziert und übersetzt nach Quint *et. al* [79].

Abkürzungen: *CIDP*, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; *INCAT*, *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; *MRC*, *Medical Research Council*; *SOC*, *Standard of Care*; *SEM*, *Standardfehler des Mittelwertes*.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die klinischen Werte von Patient*innen mit einem *sustained SOC-responder* Status im Laufe der Zeit verbesserten, während sie sich bei den *transitioned SOC-refractory* Patient*innen verschlechterten. Die untersuchten potenziellen Risikofaktoren für einen *sustained SOC-responder* Status zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Behandlungsergebnisse nach 12 Monaten Follow-up.

3.7 Eigenschaften der CIDP-Patient*innen im Vergleich zu der Polyneuropathie-Kohorte

In einem letzten Schritt wurden die erhobenen Parameter der CIDP-Kohorte mit denen der Polyneuropathie-Kohorte verglichen. Die in Kapitel 3.1 beschriebene monozentrische Polyneuropathie-Kohorte von 852 Patient*innen wurde mit der in Kapitel 3.2 aufgeführten multizentrischen CIDP-Kohorte von 197 Patient*innen verglichen. Da in der PNP-Kohorte nicht alle Faktoren wie in der CIDP-Kohorte erhoben wurden, wurden nur die sich überschneidenden Faktoren berücksichtigt. Auch hier wurde der *INCAT arm* und *leg disability score* über den Zeitraum von 36 Monaten betrachtet und in **Abbildung 10** aufgeführt. Die beiden Gruppen unterschieden sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ($p < 0,0001$) in diesen beiden Scores. Sowohl der *INCAT arm* (**Abbildung 10A**) als auch der *leg disability score* (**Abbildung 10B**) waren in der CIDP-Kohorte zu allen Zeitpunkten höher als in der PNP-Kohorte und somit klinisch schlechter.

In **Abbildung 10C** sind die signifikanten Unterschiede zwischen nominal verteilten Merkmalen dargestellt, die mittels multipler logistischer Regression analysiert wurden. Die Abbildung zeigt die Charakteristika, bei denen die Odds Ratios aus Sicht der CIDP-Patient*innen im Vergleich zur Polyneuropathie-Kohorte statistisch signifikant waren. CIDP-Patient*innen litten häufiger unter Sensibilitätsstörungen und Ataxien, während Polyneuropathie-Patient*innen vermehrt einen Tremor zeigten. Zudem waren bei PNP-Patient*innen andere neurologische Erkrankungen häufiger vertreten. Eine Assoziation mit MGUS wurde hingegen signifikant häufiger bei CIDP-Patient*innen beobachtet.

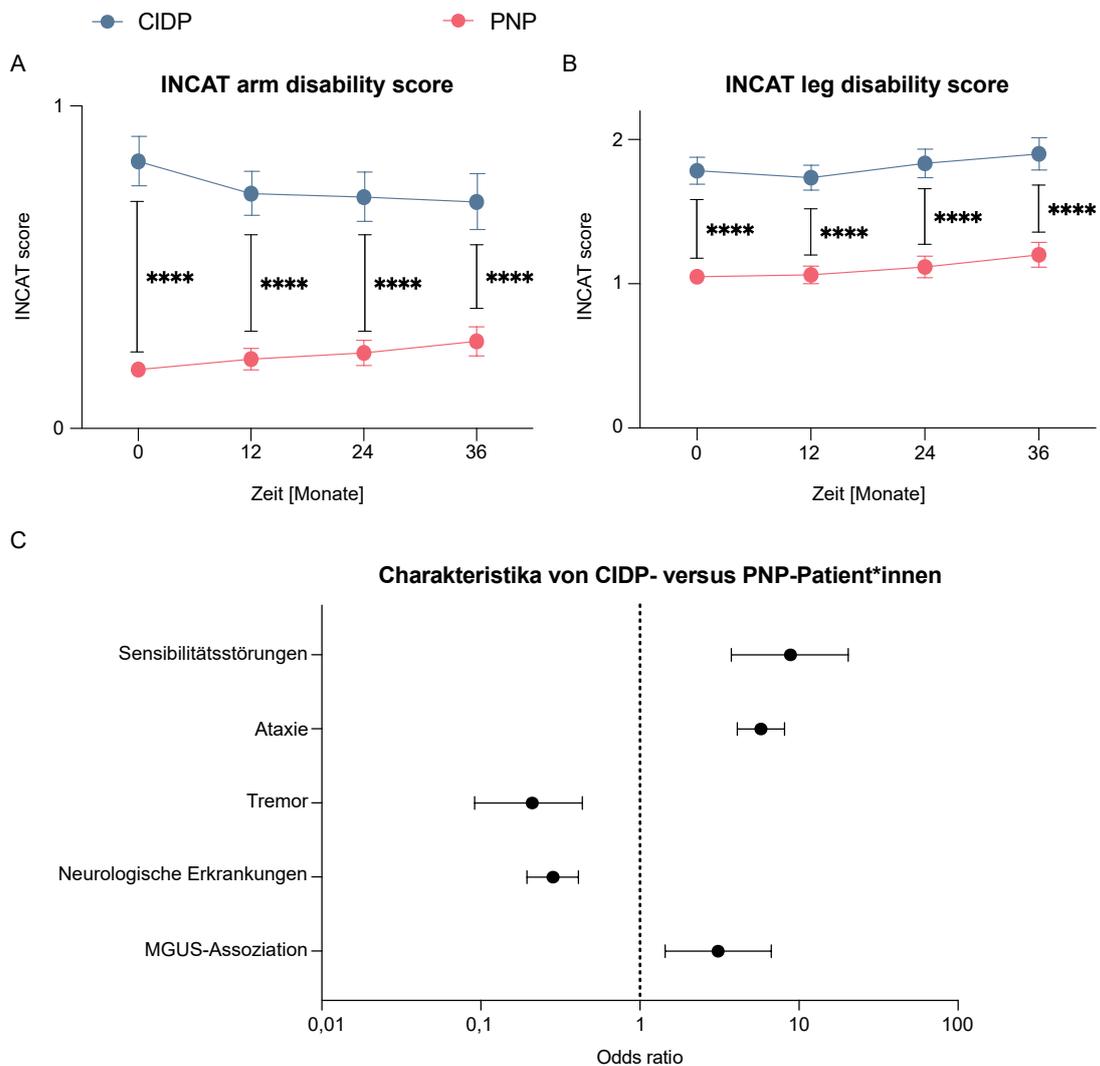


Abb. 10: Vergleich der CIDP- versus PNP-Kohorte

A, B: Jeweilige mittlere *INCAT arm* und *leg disability scores* ± SEM bei Diagnose (0 Monate) sowie nach 12, 24 bzw. 36 Monaten. Aus technischen Gründen konnte der SEM der PNP-Kohorte bei 0 Monaten nicht dargestellt werden. Dieser betrug 0,08 (*INCAT arm disability score*) und 0,02 (*INCAT leg disability score*). Der Score wurde für jede*n Patient*in mit einer natürlichen Zahl von 0 bis 5 bewertet. **C:** Signifikante, nominale Charakteristika aus Sicht der CIDP-Kohorte im Vergleich zur PNP-Kohorte. Angaben als Odds ratio ± 95% Konfidenzintervall.

Ein p-Wert > 0,05 wurde als nicht signifikant, p < 0,05 (*) als signifikant, p < 0,01 (**), p < 0,001 (***) und p < 0,0001 (****) als hoch signifikant eingestuft.

Abkürzungen: CIDP, *chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie*; INCAT, *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; MGUS, *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz*; PNP, *Polyneuropathie*; SEM; *Standardfehler des Mittelwertes*.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Unterschiede in den kontinuierlichen Merkmalen zwischen der CIDP- und der Polyneuropathie-Kohorte. CIDP-Patient*innen waren bei der Erstmanifestation der Symptome und bei der Diagnose signifikant ($p < 0,0001$) jünger als Polyneuropathie-Patient*innen. Sie hatten auch eine signifikant kürzere Zeit ($p < 0,0001$) zwischen Erstmanifestation und Diagnose. Alle getesteten *MRC*-Scores wiesen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$ oder $p < 0,0001$) auf, wobei alle Werte der CIDP-Patient*innen geringer und somit klinisch schlechter waren. Den geringsten Wert zeigten hier die Dorsalextensoren des Fußes, die bei den CIDP-Patient*innen bei $4,1 \pm 0,3$ und bei den Polyneuropathie-Patient*innen bei $4,6 \pm 0,03$ lagen.

Bei den Liquorwerten zeigten CIDP-Patient*innen eine signifikant ($p < 0,0001$) höhere Zellzahl und Proteinmenge. Insbesondere die Liquor-Proteinmenge zeigte sich bei CIDP-Patient*innen mit 94 ± 7 mg/dl (Referenzbereich 20-50 mg/dl) im Mittel stark erhöht, wohingegen Polyneuropathie-Patient*innen nur eine leichte Erhöhung (56 ± 2 mg/dl) aufwiesen. Der HbA1c bei Diagnose unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Referenzbereich 4,8 – 5,7 %).

Zusammenfassend zeigte die CIDP-Kohorte zu allen Zeitpunkten signifikant höhere und damit klinisch schlechtere *INCAT arm-* und *leg disability scores* sowie *MRC-Scores* als die PNP-Kohorte. Sie waren bei Erstmanifestation und Diagnose jünger und hatten eine kürzere Zeit zwischen diesen beiden Ereignissen. Sie wiesen höhere Zell- und Proteinwerte im Liquor auf. Außerdem traten bei CIDP-Patient*innen häufiger Sensibilitätsstörungen, Ataxie und eine Assoziation mit MGUS auf, während PNP-Patient*innen häufiger unter Tremor und anderen neurologischen Erkrankungen litten.

Variable	CIDP (Mittelwert ± SEM)	PNP (Mittelwert ± SEM)	P-Wert
Gesamt	197	852	
Alter			
Bei Erstmanifestation der Symptome (Jahre)	57 ± 1	62 ± 0,6	P < 0,0001
Bei Diagnose (Jahre)	59 ± 1	64 ± 0,5	P < 0,0001
Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnose (Monate)	19 ± 2	25 ± 3	P < 0,0001
MRC-Score			
Oberarmabduktoren	4,8 ± 0,04	4,95 ± 0,01	P < 0,001
Ellenbogenflexoren	4,8 ± 0,1	4,95 ± 0,01	P < 0,0001
Handgelenksexpressoren	4,7 ± 0,1	4,9 ± 0,01	P < 0,0001
Hüftflexoren	4,5 ± 0,1	4,9 ± 0,02	P < 0,0001
Knieextensoren	4,5 ± 0,1	4,9 ± 0,02	P < 0,0001
Dorsalextensoren des Fußes	4,1 ± 0,3	4,6 ± 0,03	P < 0,0001
Liquor			
Zellzahl (Zellzahl/ μ l)	3,6 ± 1	4,3 ± 0,1	P < 0,0001
Proteine (mg/dl)	94 ± 7	56 ± 2	P < 0,0001
Blutwerte			
HbA1c (%)	5,8 ± 0,1	5,8 ± 0,04	n.s.

Tabelle 11: Signifikante Unterschiede stetiger Merkmale der CIDP- versus PNP-Kohorte

Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte \pm SEM der CIDP- und PNP-Kohorte sowie der dazugehörige ermittelte p-Wert. Ein p-Wert $> 0,05$ wurde als nicht signifikant (ns), $p < 0,05$ (*) als signifikant, $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****) als hoch signifikant eingestuft.

Abkürzungen: CIDP, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; CK, Creatinkinase; HbA1c, Hämoglobin A1c; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MRC, Medical Research Council; n.s., nicht signifikant; PNP, Polyneuropathie; SEM, Standardfehler des Mittelwertes.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, den klinischen Verlauf der CIDP besser zu verstehen und zu charakterisieren, wobei insbesondere die Suche nach Risikofaktoren und potenziellen Biomarkern eine zentrale Rolle spielte. Dafür untersuchten wir eine multizentrische CIDP-Kohorte mit 197 Patient*innen und analysierten neben demografischen, klinischen, diagnostischen und therapeutischen Merkmalen verschiedene Subgruppen hinsichtlich des Zeitpunktes der ersten Therapie, des Therapieansprechens (nach 12 Monaten) sowie des Therapieregimes. Darüber hinaus verglichen wir diese CIDP-Kohorte mit einer monozentrischen Polyneuropathie-Kohorte, bestehend aus 852 Patient*innen.

4.1 Patientenkohorte und diagnostische Sicherheit

Zunächst wurden die demografischen und klinischen Merkmale beider Kohorten untersucht und verglichen, korrespondierend mit den Beobachtungen in der Arbeit von Quint *et al.* [81]. Sowohl in der Polyneuropathie- als auch in der CIDP-Kohorte erfassten wir eine vorwiegend männliche Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von $64 \pm 0,5$ (PNP) bzw. 59 ± 1 (CIDP) Jahren. Bei den CIDP Patient*innen ist eine Häufung des männlichen Geschlechts bereits in der Literatur beschrieben [17]. Bei den chronischen Polyneuropathien wird dagegen eher eine Dominanz des weiblichen Geschlechts berichtet [2]. Außerdem ist sowohl für die chronische Polyneuropathie [1] als auch für die CIDP [18] eine Zunahme der Prävalenz in höherem Alter beschrieben. Somit zeigt unsere CIDP-Kohorte hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Populationen, was die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der durchgeführten Analysen unterstreicht.

Häufige Symptome der CIDP-Patient*innen waren Muskelschwäche, Sensibilitätsstörungen und eine Areflexie, was ebenfalls kongruent zu vorbeschriebenen Studien ist [62]. Über die Ergebnisse bisher publizierter Studien hinausgehend, gaben die in dieser Studie untersuchten CIDP-Patient*innen häufiger Sensibilitätsstörungen und eine Ataxie an als PNP-Patient*innen. Bei beiden Erkrankungen sind Sensibilitätsstörungen häufige Symptome [1, 34]. Bei der CIDP wird eine Ataxie vor allem bei der rein sensiblen CIDP-Variante beobachtet [34, 46, 47], die in der vorliegenden Studie jedoch ausgeschlossen wurde. Trotzdem

wiesen über die Hälfte der typischen CIDP-Patient*innen in dieser Kohorte eine Ataxie auf. Weiterführende Studien zum Auftreten von Ataxie bei typischer CIDP könnten hier neue Erkenntnisse bringen.

Sensibilitätsstörungen wurden auch häufig in der Polyneuropathie-Kohorte als Teil des klinisch verbreiteten distal symmetrischen sensomotorischen Syndroms beschrieben [1]. Im Vergleich zu der CIDP-Kohorte wurde ein Tremor signifikant häufiger in der PNP-Kohorte beobachtet. Für Polyneuropathien wurde in der Literatur bereits eine hohe Prävalenz von Tremor beschrieben [88]. In dieser Studie könnte dies auch durch die Verteilung der Komorbiditäten bedingt sein, da in der Polyneuropathie-Kohorte 141 Patient*innen einen M. Parkinson und 39 einen essenziellen Tremor aufwiesen.

Insgesamt konnten also die klinischen Symptome der EAN/PNS Leitlinie aus 2021 [34] für die typische CIDP in der Mehrheit der in die aktuelle Studie eingeschlossenen Patient*innen nachgewiesen werden, was die diagnostische Sicherheit weiter erhöht. Neben der klinischen Symptomatik wurden auch die elektrophysiologischen Kriterien der Nervenleitung nach EAN/PNS [34] evaluiert, um sicherzustellen, dass ausschließlich eindeutig diagnostizierte CIDP-Patient*innen in die Studie einbezogen wurden. Die motorischen und sensorischen Nervenleitungskriterien nach EAN/PNS [34] waren bei 92% (motorisch) bzw. 81% (sensorisch) der Patient*innen in mindestens zwei Nerven erfüllt. Bei den Patient*innen, bei denen sie nur in einem Nerv erfüllt war, wurden weitere Kriterien (zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor, Biopsie des N. suralis oder ein objektives Therapieansprechen) hinzugezogen. Somit kann in dieser CIDP-Kohorte von einer hohen diagnostischen Sicherheit ausgegangen werden, was die Validität der Studie erhöht. Darüber hinaus wies die Untersuchung der Liquorergebnisse eine Erhöhung des mittleren Proteingehaltes sowie eine zytoalbuminäre Dissoziation bei der Mehrzahl der Patient*innen nach. Eine Erhöhung des Liquorproteins bei der CIDP wird in der Literatur als verbreitet beschrieben, jedoch mit unbekannter Spezifität zur Unterscheidung von CIDP und *CIDP-Mimics* [34]. Dies kann somit als unterstützendes Kriterium der diagnostischen Sicherheit in dieser Studie angesehen werden.

Zusammenfassend kann daher aufgrund der demografischen Verteilung, der klinischen Symptomatik und der diagnostischen Untersuchungen von einer hohen diagnostischen Sicherheit der CIDP in dieser Studie ausgegangen werden. Dennoch ist die CIDP nach wie vor eine schwer zu diagnostizierende Erkrankung

mit häufigen Fehldiagnosen [52, 53]. Die Abgrenzung der CIDP von anderen demyelinisierenden Neuropathien erfordert eine umfassende Kenntnis der Differentialdiagnosen, der verfügbaren diagnostischen Tests und der Befundinterpretation [89].

4.2 Verlauf der Erkrankung

Der Verlauf der CIDP konnte, ähnlich wie bei Quint *et al.* [81], weiter untersucht werden. Die CIDP ist eine chronische Erkrankung, die mit einer hohen Krankheitslast verbunden ist und bei vielen Betroffenen zu erheblichen Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens führen kann [58]. Diese Einschränkungen können im klinischen Alltag mit dem *INCAT arm und leg disability score* erfasst werden [83, 84]. In unserer Kohorte von CIDP-Patient*innen zeigte sich über den betrachteten Zeitraum von 36 Monaten stabiler *INCAT arm* und ein signifikante verschlechterter *INCAT leg disability score*. Ein stärkerer Befall der oberen Extremität ist eher charakteristisch für CIDP-Varianten wie der *MADSAM* Variante [20, 34], sodass sich der dominante Befall der unteren Extremität in dieser Kohorte durch den Fokus auf typischen CIDP-Patient*innen erklären lässt. Auch wiesen die CIDP-Patient*innen im Vergleich zur Polyneuropathie-Kohorte zu allen betrachteten Zeitpunkten signifikant höhere Werte der *INCAT Scores* auf, worin sich eine erhebliche Alltagsbelastung der Patient*innen widerspiegelt [69]. Es ist allerdings zu erwähnen, dass *der INCAT arm und leg disability score* ein spezifischer Score für CIDP-Patient*innen ist und eine Erhebung bei Polyneuropathie-Patient*innen potenzielle Einschränkungen aufweist. Diese Alltagsbelastung zeigt sich auch in einer Affektion der psychischen Gesundheit von CIDP-Patient*innen. So zeigte eine deutsche Studie, dass 12 % der CIDP-Patient*innen an einer klinisch relevanten Depression litten [90]. In Südostengland war fast die Hälfte der CIDP-Patient*innen von Angstzuständen oder Depressionen betroffen [91]. Aus ökonomischer Sicht stellen die hohen Kosten von ca. 45 000 € pro Patient*in und Jahr eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar [90]. Die Notwendigkeit, den Verlauf der CIDP besser zu verstehen, wird somit unterstrichen.

Zusammenfassend spiegelt sich der beschriebene chronische Verlauf der Erkrankung mit erheblichen Einschränkungen des Alltags [58] in unserer CIDP-

Kohorte wider und unterstreicht den dringenden Bedarf an weiterer Forschung zum besseren Verständnis der Progression dieser Erkrankung.

Als Bestandteil der Krankheitsprogression kann auch die Verteilung der Komorbiditäten von Bedeutung sein. Bereits in früheren Studien wurden Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und MGUS als häufige Komorbiditäten bei CIDP-Patient*innen nachgewiesen [72]. In der in unserer Studie beschriebenen Kohorte, lagen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2 bei 22 %, Krebserkrankungen bei 19 % und MGUS bei 11% der Patient*innen vor. Der mittlere HbA1c war mit $5,8 \pm 0,1\%$ erhöht. Auch eine Assoziation mit MGUS trat signifikant häufiger bei CIDP-Patient*innen im Vergleich zu Polyneuropathie-Patient*innen auf. Da die vorliegenden Komorbiditäten eine alternative potenzielle Ursache für die Polyneuropathie sein können [2, 3], stellen sie auch einen erschwerenden Faktor für die Diagnosestellung dar. Auch zeigte in früheren Studien aufgrund der begleitenden diabetischen Neuropathie die Assoziation mit Diabetes mellitus einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [72]. Die in dieser Kohorte häufig vorhandenen Komorbiditäten könnten daher auch einen Beitrag zur chronischen Progression der Erkrankung haben.

Somit konnten wir insgesamt den chronischen Verlauf der CIDP mit progredienten Einschränkungen der Alltagsaktivitäten aufzeigen und den Einfluss von Komorbiditäten als Teilaspekt ausführen. Es besteht jedoch nach wie vor ein großer Bedarf an weiterer Forschung, um das Fortschreiten dieser Krankheit besser zu verstehen und schließlich zu verhindern.

4.3 Einfluss der Diagnostik

Zusätzlich zu den diagnostischen Kriterien der EAN/PNS Leitlinie aus 2021 [34] haben wir weitere Bestandteile der Diagnostik, darunter Blutwerte und neurografische Befunde, untersucht. Auch dies wurde in Anteilen bereits in Quint *et al.* [81] veröffentlicht.

Zunächst ermittelten wir den Zeitpunkt der Diagnosestellung zur Einordnung der diagnostischen Verzögerung in dieser Kohorte. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung betrug bei den CIDP-Patient*innen 19 ± 2 Monate, somit konnte in dieser Kohorte eine relevante diagnostische Verzögerung nachgewiesen werden. Eine verspätete Diagnose kann

zu einer Akkumulation der axonalen Schädigung führen, was wiederum das Ausmaß der Behinderung erhöht, die trotz Behandlung irreversibel sein kann [92]. Da die CIDP eine behandelbare Erkrankung ist, sollte die Diagnose frühzeitig gestellt werden, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen [20, 93].

Bei der Auswertung der Blutwerte konnte ein Anstieg der mittleren Kreatinkinase ermittelt werden. Diese Erhöhung wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen [94, 95]. Als mögliche Erklärung wurde hier die beeinträchtigte Integrität der Muskelzellen beschrieben, die durch eine schnelle oder schwere Denervierung infolge eines axonalen Verlustes verursacht wird, insbesondere wenn ein großer proximaler Muskel betroffen ist [94]. In diesem Zusammenhang könnte es von Interesse sein, weitere Untersuchungen über den Anstieg der CK bei CIDP und die damit verbundenen Auswirkungen durchzuführen. Außerdem traten in unserer Kohorte erhöhte ANA-Werte bei 9 % der CIDP-Patient*innen auf. Auch diese Erhöhung konnte bereits in einer vorbeschriebenen Studie nachgewiesen werden [94]. Als Erklärung wurde angeführt, dass vaskulitische Neuropathien und CIDP, obwohl sie unterschiedliche Strukturen betreffen, gemeinsame immunvermittelte Mechanismen aufweisen. Sie spiegeln möglicherweise zwei verschiedene Enden eines kontinuierlichen Spektrums von Autoimmunneuropathien wider [94]. Somit kann hier verdeutlicht werden, dass die pathophysiologischen Mechanismen der CIDP weiterhin nicht gänzlich verstanden sind und ein großer Bedarf an weiterer Forschung zur Aufarbeitung benötigt wird. Insgesamt hat die Untersuchung der Blutwerte bei CIDP-Patient*innen die bei der CIDP bekannten Veränderungen bestätigt und die Notwendigkeit weiterer kausaler Aufklärung verdeutlicht.

Als weiterer Bestandteil der Diagnostik, beurteilten wir in der Neurografie neben den elektrophysiologischen Kriterien der Nervenleitung nach EAN/PNS [34] die Art der Schädigung: In 62% der vorliegenden Neurografien wurde eine gemischte axonale und demyelinisierende Läsion festgestellt. Während in früheren Studien die axonale Schädigung als eher sekundäres Ereignis angesehen wurde, zeigen neuere Erkenntnisse, dass die axonale Schädigung bereits früh im Verlauf der Erkrankung auftreten kann [96]. Der axonale Degenerationsprozess kann auch mit diagnostischen und therapeutischen Verzögerungen in Verbindung gebracht werden [97] und wird außerdem als ein Faktor angesehen, der den Grad der Behinderung beeinflusst, insbesondere bei der typischen CIDP [98].

Somit stellt die axonale Degeneration neben den bekannten demyelinisierenden Prozessen einen interessanten Aspekt in der Progression der CIDP dar, der als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten dienen kann. Aufgrund der Irreversibilität der axonalen Schäden spricht dies für die Notwendigkeit einer frühen Diagnose und einer schnellen, wirksamen Therapie.

Zusammenfassend konnten wir durch die Auswertung verschiedener diagnostischer Komponenten wie Blutwerten und neurografischen Befunden bekannte Auffälligkeiten bei der CIDP bestätigen, die axonale Degeneration als Aspekt der Krankheitsprogression hervorheben und weiteren Forschungsbedarf aufzeigen.

4.4 Subgruppenanalyse der ersten Therapie

Um den Einfluss bestimmter Aspekte der ersten Therapie zu untersuchen, analysierten wir verschiedene Subgruppen der CIDP-Kohorte. Diese Ergebnisse wurden bereits in ähnlicher Form in Quint *et al.* [81] diskutiert. In unserer CIDP-Kohorte erhielt die Mehrheit der Patient*innen (96 %) eine immunsuppressive Therapie, von denen 94 % eine gemäß den EAN/PNS-Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie (Immunglobuline, Kortikosteroide oder Plasmapherese) erhielten [34].

Zur Untersuchung der Auswirkungen des Zeitpunktes des Therapiestarts verglichen wir die Patient*innen, die einen frühen Therapiestart erhielten mit denen, die die Therapie spät erhielten. Dabei konnten wir zeigen, dass sich Patient*innen mit einem späten Therapiebeginn über den betrachteten Zeitraum von 36 Monaten signifikant im *INCAT leg disability score* verschlechterten. Patient*innen mit einem frühen Therapiestart verbesserten sich hingegen signifikant im *INCAT arm disability score* und *MRC sum score*. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist somit für den Krankheitsverlauf und die Vermeidung langfristiger Alltagseinschränkungen essenziell. So konnte bereits in einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie gezeigt werden, dass der Schweregrad der Behinderung mit einer verzögerten Therapie korreliert [70]. Darüber hinaus ist ein früher Therapiebeginn entscheidend, um bleibende Behinderungen und Nervenschäden zu vermeiden [20, 92, 99]. Unsere Ergebnisse bestätigten somit, dass ein später Therapiestart die Krankheitsprogression negativ beeinflusst. Darüber hinaus konnten wir eine

klinische Verbesserung der Patient*innen mit frühem Therapiestart aufzeigen, was für ein „*hit hard and early*“ Prinzip mit einer frühen und möglichst wirksamen Behandlungsstrategie spricht. Prospektive Studien, die den klinischen und molekularen Effekt dieser Behandlungsstrategie untersuchen, könnten diesen Ansatz vertiefen.

Als nächstes untersuchten wir die Effekte des gewählten Therapieregimes. Auffallend war zunächst, dass 65% der vorliegenden Kohorte auf eine zweite Therapie wechselten. Zu den Gründen für einen Therapiewechsel zählten bestehende Nebenwirkungen (wie Hautausschlag, Kopfschmerzen oder grippeähnliche Symptome) oder das potenziell hohe Nebenwirkungsrisiko einer langfristigen Steroidtherapie. Eine retrospektive Studie von Cocito *et al.* [67] konnte bereits eröffnen, dass ein Wechsel zwischen den Standardtherapien die Rate an Patient*innen, die auf die Therapie ansprechen, erhöhen kann. Weiterführende Studien zu den Auswirkungen eines Therapiewechsels könnten hier weitere Erkenntnisse liefern.

In unserer Studie verglichen wir Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapie erhielten mit denjenigen, die mit Prednisolon behandelt wurde. Dabei waren Patient*innen, die Immunglobuline als erste Therapieform erhielten, in den klinischen Scores bei Diagnosestellung signifikant schlechter als Patient*innen, die Prednisolon erhielten. Sie verbesserten sich jedoch im Verlauf signifikant im *INCAT arm disability score* und im *MRC sum score*, wohingegen Patient*innen, die Prednisolon erhielten, sich in allen drei Scores im Verlauf signifikant verschlechterten. Auch wechselten Patient*innen, die Prednisolon erhielten signifikant häufiger zu einer zweiten Therapieform. Diese Ergebnisse deuten auf eine bessere Wirksamkeit der Immunglobuline im Sinne einer besseren Symptomkontrolle im Krankheitsverlauf und einer höheren Patient*innen-Zufriedenheit hin. Bereits in früheren Studien konnte belegt werden, dass die Therapie mit Immunglobulinen die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert und erhält [100]. Die Studienlage zur Wirksamkeit der Therapie mit Kortikosteroiden ist eher begrenzt [101]. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die Therapie mit Kortikosteroiden zu längeren therapiefreien Remissionen bzw. höheren Remissionsraten führen kann als die Therapie mit Immunglobulinen [101, 102]. Auch die Dauer bis zum Wirkeintritt beeinflusst die Therapieentscheidung: Bei einer Therapie mit Immunglobulinen wird ein Wirkeintritt nach sechs Wochen

beschrieben, während er bei Patient*innen, die mit hochdosiertem Methylprednisolon behandelt werden, erst nach drei bis vier Monaten eintreten kann [103]. Es bleibt daher eine Herausforderung, das beste Behandlungsschema für den einzelnen Patienten/die einzelne Patientin zu finden [89]. In unseren Zentren basiert die Entscheidung über die initiale Therapie auf mehreren Faktoren. So erhalten beispielsweise Patient*innen mit vielen Begleiterkrankungen eher Immunglobuline, während mobilere Patient*innen, die nicht regelmäßig ins Infusionszentrum kommen wollen, eher Prednisolon erhalten. Beide Therapieregime werden von der EAN/PNS-Leitlinie als gleichwertige Erstlinientherapie angesehen [34]. Somit konnten wir eine bessere Wirksamkeit der Immunglobuline im Sinne einer besseren Symptomkontrolle und einer höheren Patient*innen-Zufriedenheit nachweisen. Die letztendliche Therapieentscheidung hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab. Auch hier sind weitere Studien zum Vergleich der bestehenden Therapien notwendig.

Anschließend wurde das Ansprechen auf die erste gewählte Therapie nach den angepassten SOC-Kriterien verglichen. In unserer Studie zeigten nur 56 % der Patient*innen ein objektives Ansprechen auf ihre erste Therapie, was mit bisher veröffentlichten Studien übereinstimmt [67, 74]. Der Vergleich der *SOC-responder* mit den *SOC-refractory* Patient*innen zeigte, dass sich der *INCAT leg disability score* bei *SOC-refractory* Patient*innen im Verlauf verschlechterte, was sie als klinisch stärker beeinträchtigt charakterisiert. Obwohl eine Verschlechterung des *INCAT scores* innerhalb der ersten acht Wochen nach Behandlungsbeginn Teil der Definition dieses Status ist, verschlechterten sich die Werte der *SOC-refractory* Patient*innen über dieses Intervall hinaus. Daraus lässt sich ableiten, dass eine frühzeitige und detaillierte Evaluation des Ansprechens auf die Behandlung und in der Folge eine Anpassung des Therapieregimes für den Krankheitsverlauf von hoher Bedeutung sind. Darüber hinaus haben wir die SOC-Definition erweitert und untersucht, ob Patient*innen, die initial ein Therapieansprechen zeigten, ihren Status für 12 Monate beibehalten konnten oder in einen refraktären Status übergangen. Hier zeigte sich in den klinischen Scores eine signifikante Verbesserung der *sustained SOC-responder* Patient*innen sowie eine Verschlechterung der *transitioned SOC-refractory* Patient*innen, die jedoch nicht signifikant war. Daraus folgt, dass eine regelmäßige Überwachung des Therapieansprechens im Krankheitsverlauf und eine frühzeitige

Therapieumstellung bei unzureichendem Ansprechen auch in der klinischen Praxis von entscheidender Bedeutung sind. Andernfalls kann eine langsame klinische Verschlechterung im Verlauf der Erkrankung unbemerkt bleiben. Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung können klinische Scores wie der *INCAT*-Score für dieses Therapiemonitoring hilfreich sein [69].

Insgesamt haben diese Ergebnisse gezeigt, wie bedeutsam die Beurteilung des Therapieansprechens sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Therapie mit einer Anpassung des Therapieregimes für den Krankheitsverlauf ist. Prospektiv wird derzeit in der *INCbase*-Studie an einem Prognosemodell für das Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei CIDP gearbeitet [104], welches die Therapieüberwachung erleichtern könnte.

Schließlich wurden auch mögliche Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung untersucht. Assoziierte Faktoren für einen *SOC-refractory* Krankheitsverlauf waren in dieser Studie Alkoholabhängigkeit und Fatigue. Fatigue ist ein unspezifisches Symptom bei der CIDP, das in den letzten Jahren zunehmend häufiger beschrieben wird und mit vermehrter Behinderung und schlechterer Lebensqualität in Verbindung gebracht wurde [105]. Die Alkoholabhängigkeit stellt eine weitere Ätiologie der Polyneuropathien dar, die insbesondere mit axonalen Schädigungen einhergeht [1]. Die klinische Verschlechterung kann hier also durch eine zusätzliche Schädigung der peripheren Nerven bedingt sein.

Insgesamt konnten jedoch keine eindeutigen klinischen Faktoren oder Biomarker, die ein ungünstiges Therapieergebnis vorhersagen, identifiziert werden. Insbesondere das Therapieschema, sozioökonomische Daten, Komorbiditäten und diagnostische Blut- und Liquorwerte hatten keinen Einfluss auf das Therapieansprechen von CIDP-Patient*innen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschung zu diagnostischen und therapeutischen Biomarkern, um insbesondere die Progression und das Therapieansprechen dieser Erkrankung besser zu verstehen.

Auch diese Subgruppenanalyse der Ersttherapie spricht für eine „*hit hard and early*“ Therapiestrategie für die CIDP, die aktuell noch nicht Teil der Behandlungsleitlinien ist. Für die Wahl des Therapieregimes konnten wir eine bessere Wirksamkeit der Immunglobuline im Sinne einer besseren Symptomkontrolle und einer höheren Patient*innen-Zufriedenheit nachweisen. Darüber hinaus konnten wir für den Krankheitsverlauf die Bedeutung der Beurteilung des Therapieansprechens sowohl

zu Beginn als auch im Verlauf der Therapie mit Anpassung des Therapieregimes hervorheben. Weiterführende Studien könnten interessant sein, um diese Erkenntnisse weiter zu vertiefen. Eindeutige Risikofaktoren oder Biomarker konnten in dieser Kohorte nicht identifiziert werden, wodurch der große Forschungsbedarf in diesem Bereich aufgezeigt wird.

4.5 Limitationen

Trotz der gewonnenen Erkenntnisse in dieser Studie gibt es einige Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Diese wurden in Teilen bereits in Quint *et al.* [81] erläutert. In dieser Arbeit liegen sie vor allem im retrospektiven Charakter der Studie. Die Qualität der erhobenen Daten hängt in hohem Maße von der Ausführlichkeit der Dokumentation in den untersuchten Arztbriefen und Befunden ab. Da diese im Rahmen von Routinekonsultationen erstellt wurden, konnten nicht alle für diese Studie relevanten Parameter erhoben und abgefragt werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den untersuchten Faktoren kann daher in dieser retrospektiven Analyse nicht hergestellt werden.

Außerdem limitiert die ungleiche Verteilung der CIDP-Patient*innen zwischen den Zentren diese Arbeit. Ein Zentrumseffekt mit stärker betroffenen Patient*innen an einigen Zentren kann ebenfalls durch den multizentrischen Charakter entstehen. Darüber hinaus wurde die Polyneuropathie-Kohorte monozentrisch am Universitätsklinikum Düsseldorf rekrutiert, während die CIDP-Kohorte multizentrisch ist, so dass hier Einschränkungen beim Vergleich dieser beiden Gruppen entstehen. Zuletzt ist der Selektionsbias zu nennen, von dem die Therapiewahl bei CIDP-Patient*innen abhängt. So basiert die Therapiewahl zwar auf den in **4.4** genannten Kriterien, hängt aber letztlich von der behandelnden Person ab und ist damit zentrums-spezifisch.

Abschließend ist zu erwähnen, dass trotz der Limitationen dieser Arbeit eine große Stichprobengröße von 852 Polyneuropathie-Patient*innen und 197 CIDP-Patient*innen erreicht werden konnte, die sich in ihren demografischen und klinischen Merkmalen größtenteils mit der Literatur decken. Insgesamt kann daher von einer guten Repräsentativität dieser Studie ausgegangen werden.

4.6 Fazit und Ausblick

Diese Studie unterstreicht die dringende Notwendigkeit das Verständnis der CIDP, einschließlich ihrer Risikofaktoren, Pathophysiologie, diagnostischen und therapeutischen Ansätze, zu verbessern, und beschreibt die derzeitigen Wissenslücken, die weitere Forschung erfordern.

Wir konnten zeigen, wie wichtig eine frühe Diagnose und ein früher Behandlungsbeginn sind, um bleibende Behinderungen zu vermeiden, was stark für ein „*hit hard and early*“-Therapieprinzip für die CIDP spricht. Der Effekt der Strategie sollte in weiteren, prospektiven Studien untersucht werden.

Bei der Wahl des Therapieregimes konnten wir Vorteile für den Krankheitsverlauf bei der Behandlung mit Immunglobulinen nachweisen. Auch hier besteht jedoch weiterer Bedarf an randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich der bestehenden Therapien. Neben den verfügbaren Medikamenten bietet die aktuelle Forschung neue Behandlungsmöglichkeiten. So konnte beispielsweise die Wirksamkeit des FcRn-Blockers Efgartigimod bei der Verringerung des Rückfallrisikos im Vergleich zu Placebo bei Menschen mit CIDP, die auf die Behandlung ansprachen, nachgewiesen werden [106]. Diese Ergebnisse bieten die Hoffnung auf eine verbesserte Behandlung in der Zukunft [101].

Darüber hinaus konnte diese Studie verdeutlichen, dass die regelmäßige Überwachung des Therapieansprechens und der Alltagseinschränkungen stärker in die klinische Routine integriert werden sollte, um eine rechtzeitige Umstellung des Therapieregimes zu ermöglichen. CIDP-Patient*innen sollten daher regelmäßig neben der klinisch-neurologischen Untersuchung mit Hilfe der vorhandenen Scores untersucht werden [69, 80]. Neue Prognosemodelle für das Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei der CIDP können hier hilfreich sein [104], ebenso wie der derzeitig untersuchte Gebrauch von Smartwatches zur Erfassung der Krankheitsaktivität und des Verlaufs bei CIDP-Patient*innen [107]. Letzteres könnte das Monitoring und die Beurteilung des Behandlungserfolges durch eine kontinuierliche Evaluation deutlich verbessern.

Es fehlt jedoch nach wie vor an Biomarkern, um die Diagnose, Progression und das Therapiemonitoring der CIDP zu erleichtern. Obwohl bereits einige Biomarker beschrieben wurden [74-76], weisen diese Veränderungen nicht die notwendige

Spezifität für die Krankheit auf [75]. Es fehlt daher an krankheits-spezifischen Biomarkern, die in der klinischen Routine eingesetzt werden können. Dennoch bieten die laufende Forschung inklusive der Entwicklung neuer Biomarker und Nachweismethoden das Potenzial, die Diagnose und Behandlung dieser komplexen neuromuskulären Autoimmunerkrankungen erheblich zu verbessern [75].

Zusammenfassend ermöglicht diese multizentrische Studie eine Analyse des Krankheitsverlaufes der CIDP und liefert Ansätze für weitere Untersuchungen zur Verbesserung der Patient*innen-Versorgung, des Therapiemonitorings und der Therapiesteuerung.

5. Literaturverzeichnis

1. Sommer, C.G., C.; Young, P.; Forst, R.; Birklein, F.; Schoser, B., *Polyneuropathies*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(6): p. 83-90.
2. Hanewinkel, R., et al., *The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy*. Eur J Epidemiol, 2016. **31**(1): p. 5-20.
3. Burns, T.M. and M.L. Mauermann, *The Evaluation of Polyneuropathies*. Neurology, 2011. **76**(7 Supplement 2): p. S6-S13.
4. Hanewinkel, R., et al., *Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population*. Neurology, 2016. **87**(18): p. 1892-1898.
5. Heuß, D. *Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2019; Available from: www.dgn.org/leitlinien.
6. Prior, R., et al., *Defective axonal transport: A common pathological mechanism in inherited and acquired peripheral neuropathies*. Neurobiol Dis, 2017. **105**: p. 300-320.
7. Hanewinkel, R., et al., *Polyneuropathy relates to impairment in daily activities, worse gait, and fall-related injuries*. Neurology, 2017. **89**(1): p. 76-83.
8. Broers, M.C., et al., *Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuroepidemiology, 2019. **52**(3-4): p. 161-172.
9. Broers, M.C., et al., *Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in The Netherlands*. J Peripher Nerv Syst, 2022. **27**(3): p. 182-188.
10. Laughlin RS, D.P., Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ., *Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus*. Neurology, 2009 Jul 7: p. 73(1):39-45.
11. Mahdi-Rogers, M. and R.A. Hughes, *Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England*. Eur J Neurol, 2014. **21**(1): p. 28-33.
12. Mygland, A. and P. Monstad, *Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway*. Eur J Neurol, 2001. **8**(2): p. 157-65.
13. Park, S.B., et al., *Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in two regions of Australia*. Muscle Nerve, 2022. **66**(5): p. 576-582.

14. Rajabally, Y.A., et al., *Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population*. Muscle Nerve, 2009. **39**(4): p. 432-8.
15. Lunn, M.P.T., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999. **66**(5): p. 677-680.
16. Richter, T., et al., *Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group*. Value Health, 2015. **18**(6): p. 906-14.
17. McCombe, P.A., et al., *Sex differences in Guillain Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and experimental autoimmune neuritis*. Front Immunol, 2022. **13**.
18. Robertson, E.E. and P.D. Donofrio, *Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Curr Treat Options Neurol, 2010. **12**(2): p. 84-94.
19. Mathey, E.K., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(9): p. 973-85.
20. Bunschoten, C., et al., *Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Lancet Neurol, 2019. **18**(8): p. 784-794.
21. Wolbert, J., et al., *Deciphering immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies*. JCI Insight, 2020. **5**(3).
22. Du, Z., et al., *Genetic analyses of inflammatory polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy identified candidate genes*. HGG Adv, 2024. **5**(3): p. 100317.
23. Notturmo, F., et al., *Susceptibility to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy is associated to polymorphic GA repeat in the SH2D2A gene*. J Neuroimmunol, 2008. **197**(2): p. 124-7.
24. Mrad, M., et al., *Association of HLA-DR/DQ polymorphism with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in Tunisian patients*. Transfus Apher Sci, 2013. **49**(3): p. 623-6.
25. Pegat, A., et al., *Identification of rare variants in the FBXO38 gene of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Neuroimmunol, 2024. **392**: p. 578381.

26. Querol, L., et al., *Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 14411.
27. Devaux, J.J., M. Odaka, and N. Yuki, *Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barre syndrome*. J Peripher Nerv Syst, 2012. **17**(1): p. 62-71.
28. Cifuentes-Diaz, C., et al., *Nodes of ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies*. PLoS One, 2011. **6**(1): p. e14533.
29. Delmont, E., et al., *Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Brain, 2017. **140**(7): p. 1851-1858.
30. Tang, L., et al., *Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features*. J Neurol, 2021. **268**(8): p. 2757-2768.
31. Uncini, A. and J.M. Vallat, *Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. **89**(6): p. 627-635.
32. Martin-Aguilar, L., C. Lleixa, and E. Pascual-Goni, *Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category*. Curr Opin Neurol, 2022. **35**(5): p. 579-585.
33. Liberatore, G., et al., *Frequency and clinical correlates of anti-nerve antibodies in a large population of CIDP patients included in the Italian database*. Neurol Sci, 2022. **43**(6): p. 3939-3947.
34. Van den Bergh, P.Y.K., et al., *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision*. Eur J Neurol, 2021. **28**(11): p. 3556-3583.
35. Ruts, L., R. van Koningsveld, and P.A. van Doorn, *Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations*. Neurology, 2005. **65**(1): p. 138-40.
36. Henderson, R.D., P. Sandroni, and E.F. Wijdicks, *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure*. J Neurol, 2005. **252**(10): p. 1235-7.
37. Yamamoto, K., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement*. Muscle Nerve, 2005. **31**(1): p. 108-12.

38. Menon, D., H.D. Katzberg, and V. Bril, *Treatment Approaches for Atypical CIDP*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 653734.
39. Shibuya, K., et al., *Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies*. Eur J Neurol, 2020. **27**(12): p. 2658-2661.
40. Katz, J.S., et al., *Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*. Neurology, 2000. **54**(3): p. 615-20.
41. Van den Bergh, P.Y., et al., *Chronic demyelinating hypertrophic brachial plexus neuropathy*. Muscle Nerve, 2000. **23**(2): p. 283-8.
42. Thomas, P.K., et al., *Focal upper limb demyelinating neuropathy*. Brain, 1996. **119 (Pt 3)**: p. 765-74.
43. Donaghy, M., et al., *Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(7): p. 778-83.
44. Sabatelli, M., et al., *Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. J Neurol, 2001. **248**(9): p. 772-7.
45. Pegat, A., et al., *Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: Clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment*. J Peripher Nerv Syst, 2020. **25**(2): p. 162-170.
46. Viala, K., et al., *A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(1): p. 50-6.
47. Aygnac, X., et al., *Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity?* Muscle Nerve, 2013. **48**(5): p. 727-32.
48. van Dijk, G.W., et al., *Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: a long-term follow-up study*. J Neurol, 1999. **246**(12): p. 1134-9.
49. Doneddu, P.E., et al., *Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(2): p. 125-132.
50. Hughes, R.A., et al., *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task*

- force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(4): p. 326-32.
51. Joint Task Force of the, E. and P.N.S. the, *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): p. 1-9.
 52. Stino, A.M., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach*. *Muscle Nerve*, 2021. **63**(2): p. 157-169.
 53. Allen, J.A., K.C. Gorson, and D. Gelinias, *Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *Brain Behav*, 2018. **8**(3): p. e00932.
 54. Hartung, H.P., *Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg*. *J Neurol*, 2008. **255 Suppl 3**: p. 3-6.
 55. Svacina, M.K.R. and H.C. Lehmann, *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP): Current Therapies and Future Approaches*. *Curr Pharm Des*, 2022. **28**(11): p. 854-862.
 56. van Schaik, I.N., et al., *Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(1): p. 35-46.
 57. Dyck, P.J., et al., *Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment*. *Ann Neurol*, 1982. **11**(2): p. 136-41.
 58. Oaklander, A.L., et al., *Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **1**(1): p. CD010369.
 59. Coutinho, A.E. and K.E. Chapman, *The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights*. *Mol Cell Endocrinol*, 2011. **335**(1): p. 2-13.
 60. Grimm, A., et al., *Die neue internationale Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradiculoneuropathie (CIDP)*. *DGNeurologie*, 2022. **5**(2): p. 114-125.

61. Markvardsen, L.H., et al., *Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2018. **57**(1): p. 70-76.
62. Querol, L., et al., *Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*. J Neurol, 2021. **268**(10): p. 3706-3716.
63. Jean-Michel Vallat, C.S., Laurent Magy, *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(4): p. 402-412.
64. Spina, E., et al., *Early predictive factors of disability in CIDP*. J Neurol, 2017. **264**(9): p. 1939-1944.
65. Allen, J.A. and R.A. Lewis, *CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit*. Neurology, 2015. **85**(6): p. 498-504.
66. Hung, S.K.Y., et al., *Conventional and unconventional therapies in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different clinical course of progression*. J Peripher Nerv Syst, 2018. **23**(3): p. 183-189.
67. Cocito, D., et al., *A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Eur J Neurol, 2010. **17**(2): p. 289-94.
68. Kuwabara, S., et al., *Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(1): p. 66-70.
69. Bozovic, I., et al., *Prospective analysis of disability and quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Qual Life Res, 2021. **30**(9): p. 2573-2579.
70. Al-Zuhairy, A., et al., *A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2020. **61**(3): p. 316-324.
71. Doneddu, P.E., et al., *Risk factors for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): antecedent events, lifestyle and dietary habits. Data from the Italian CIDP Database*. Eur J Neurol, 2020. **27**(1): p. 136-143.
72. Doneddu, P.E., et al., *Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact*

- on clinical presentation and response to therapy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020. **91**(10): p. 1092-1099.
73. Lehmann, H.C., D. Burke, and S. Kuwabara, *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(9): p. 981-987.
74. Wieske, L., et al., *Proximity extension assay-based discovery of biomarkers for disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023.
75. Oeztuerk, M., et al., *Current Biomarker Strategies in Autoimmune Neuromuscular Diseases.* Cells, 2023. **12**(20).
76. Stascheit, F., et al., *Calprotectin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Variants-A Potential Novel Biomarker of Disease Activity.* Front Neurol, 2021. **12**: p. 723009.
77. Breville, G., et al., *Interleukin 8, a Biomarker to Differentiate Guillain-Barre Syndrome From CIDP.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. **8**(5).
78. Kmezic, I., et al., *Validation of elevated levels of interleukin-8 in the cerebrospinal fluid, and discovery of new biomarkers in patients with GBS and CIDP using a proximity extension assay.* Front Immunol, 2023. **14**: p. 1241199.
79. Godelaine, J., et al., *Prognostic value of neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Brain Commun, 2021. **3**(1): p. fcab018.
80. Keddie, S., et al., *Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease.* Brain, 2023. **146**(11): p. 4562-4573.
81. Quint, P., et al., *Preventing long-term disability in CIDP: the role of timely diagnosis and treatment monitoring in a multicenter CIDP cohort.* J Neurol, 2024.
82. (Hrsg.), B.f.A.u.M., *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) (10. Revision), German Modification.* 2020.
83. Hughes, R., et al., *Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Annals of Neurology, 2001. **50**(2): p. 195-201.

84. Merkies, I.S., et al., *Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(5): p. 596-601.
85. Behring, C. *Polyneuroexchange*. „Assessment Tools for CIDP.“. <https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools> 2024 [cited 2024 30.06].
86. Kleyweg, R.P., F.G. van der Meche, and P.I. Schmitz, *Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome*. Muscle Nerve, 1991. **14**(11): p. 1103-9.
87. Allen, J.A., *Measuring treatment response to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in clinical practice: More than just asking*. Muscle Nerve, 2021. **64**(1): p. 1-3.
88. Wasielewska, A., et al., *Tremor in neuropathies of different origin*. Neurol Neurochir Pol, 2013. **47**(6): p. 525-33.
89. van Doorn, I.N., et al., *Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Adults: Current Perspectives*. Ther Clin Risk Manag, 2024. **20**: p. 111-126.
90. Mengel, D., et al., *Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany*. Muscle Nerve, 2018. **58**(5): p. 681-687.
91. Mahdi-Rogers, M., P. McCrone, and R.A. Hughes, *Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England*. Eur J Neurol, 2014. **21**(1): p. 34-9.
92. Allen, J.A. and R.A. Lewis, *Diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2022. **66**(5): p. 545-551.
93. Athanasopoulos, D., et al., *Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients*. Ann Clin Transl Neurol, 2021. **8**(5): p. 1110-1121.
94. Abraham, A., et al., *Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients*. Muscle Nerve, 2016. **53**(6): p. 862-5.
95. Jordan, A., et al., *Elevated Creatinine Kinase in Peripheral Neuropathy Is Associated With Muscle Cramping*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 613599.
96. Al-Zuhairy, A., J. Jakobsen, and C. Krarup, *Early axonal loss predicts long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Clin Neurophysiol, 2021. **132**(4): p. 1000-1007.
97. Ricciardi, D., et al., *Neurophysiological Hallmarks of Axonal Degeneration in CIDP Patients: A Pilot Analysis*. Brain Sci, 2022. **12**(11).

98. Gruter, T., et al., *Axonal damage determines clinical disability in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): A prospective cohort study of different CIDP subtypes and disease stages*. Eur J Neurol, 2022. **29**(2): p. 583-592.
99. Eftimov, F., et al., *Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Brain, 2020. **143**(11): p. 3214-3224.
100. Merkies, I.S., et al., *Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study*. Neurology, 2009. **72**(15): p. 1337-44.
101. Rajabally, Y.A., *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Current Therapeutic Approaches and Future Outlooks*. Immunotargets Ther, 2024. **13**: p. 99-110.
102. Nobile-Orazio, E., et al., *Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(7): p. 729-34.
103. Bus, S.R.M., et al., *Intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone as optimal induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: protocol of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (OPTIC)*. Trials, 2021. **22**(1): p. 155.
104. Michael, M.R., et al., *Inflammatory Neuropathy Consortium base (INCbase): a protocol of a global prospective observational cohort study for the development of a prediction model for treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. BMC Neurol, 2024. **24**(1): p. 415.
105. Gable, K.L., et al., *A longitudinal evaluation of fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Brain Behav, 2022. **12**(8): p. e2712.
106. Allen, J.A., et al., *Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2024. **23**(10): p. 1013-1024.
107. Masannek, L., et al., *Introducing electronic monitoring of disease activity in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (EMDA*

CIDP): trial protocol of a proof of concept study. Neurol Res Pract, 2023. 5(1):
p. 39.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Prisma Chart der Entstehung der CIDP- und Polyneuropathie-Kohorten	13
Abb. 2: Symptome und Scores der Polyneuropathie-Kohorte	29
Abb. 3: Symptome und Scores der CIDP-Kohorte	37
Abb. 4: Details zu den Therapieregimes der CIDP-Patient*innen	39
Abb. 5: Vergleich des frühen versus späten Therapiestartes bei CIDP-Patient*innen	42
Abb. 6: Klinische Scores der Immunglobulin- versus Prednisolon-behandelten Patient*innen	44
Abb. 7: Erstes Therapieregime der SOC-Kategorien	47
Abb. 8: Klinische Scores und Ergebnisse der Analyse des Therapieansprechens	49
Abb. 9: Vergleich der sustained SOC-responder versus transitioned SOC-refractory Patient*innen	51
Abb. 10: Vergleich der CIDP- versus PNP-Kohorte	53

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Elektrophysiologische Kriterien zur Diagnostik der CIDP	5
Tabelle 2: Definitionen des INCAT arm und leg disability scores	16
Tabelle 3: Einteilung der Kraftgrade des MRC-Scores	17
Tabelle 4: Klinische und demografische Ausgangsdaten der Polyneuropathie-Patient*innen	24
Tabelle 5: Diagnostische Daten der Polyneuropathie-Kohorte	25
Tabelle 6: Prävalenz der Komorbiditäten der Polyneuropathie-Kohorte	26
Tabelle 7: Klinische und demografische Ausgangsdaten der CIDP-Patient*innen	31
Tabelle 8: Klinische und diagnostische Daten von CIDP-Patient*innen	33
Tabelle 9: Prävalenz von Komorbiditäten bei CIDP-Patient*innen	35
Tabelle 10: Vergleich von Immunglobulin- mit Prednisolon-behandelten Patient*innen	46
Tabelle 11: Signifikante Unterschiede stetiger Merkmale der CIDP- versus PNP-Kohorte	55

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Tobias Ruck, der mir diese Promotionsarbeit ermöglicht hat und als engagierter Betreuer stets wertvolle Hinweise und Anregungen gab und mich jederzeit förderte. Diese Arbeit konnte die Grundlage für weitere Projekte schaffen und eine spannende berufliche Zukunft eröffnen.

Auch möchte ich meiner Betreuerin, Dr. Christina B. Menskes (ehem. Schroeter) ganz besonders danken, da sie mir während des gesamten Projektes als engagierte Betreuerin und Freundin stets zur Seite stand und jeden Schritt unterstützte. Durch ihre Förderung und Unterstützung hatte ich die Möglichkeit, auch in weiteren Projekten wertvolle Erfahrungen zu sammeln und mich fachlich weiterzuentwickeln.

Weiterhin möchte ich allen Coautor*innen der Publikation dieser Arbeit danken, die dieses Projekt unterstützt haben. Insbesondere möchte ich mich bei den Verantwortlichen der Zentren Berlin, Köln, Essen, Magdeburg und München für die Bereitstellung der Daten bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt auch meinen Eltern, Schwestern, meinem Partner und Freunden für die liebevolle Unterstützung, die Geduld und Ermutigung während des Studiums.