

Medicinrådets protokol  
for en fælles regional  
behandlingsvejledning  
vedrørende  
immunglobuliner til  
behandling af kronisk  
inflammatorisk  
demyeliniserende  
polyneuropati (CIDP)

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	2. september 2020
Ikrafttrædelsesdato	7. september 2020
Dokumentnummer	89336
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 7. september 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati.....	4
3.2	Behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati .....	5
3.2.1	Behandling med immunglobuliner .....	5
3.3	Lægemidlerne .....	7
4	Kliniske spørgsmål .....	8
4.1	Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initial behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?.....	8
4.2	Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?.....	8
4.3	Valg af effektmål.....	9
4.3.1	<i>Kritiske effektmål</i> .....	9
4.3.2	<i>Vigtige effektmål</i> .....	10
5	Andre overvejelser.....	11
6	Opstart, skift, dosisjustering og seponering.....	11
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	12
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	12
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	12
8	Kvalitetsvurdering .....	13
9	Databehandling og analyse .....	13
10	Referencer.....	15
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
12	Versionslog .....	18
13	Bilag 1 Diagnostiske kriterier for CIDP .....	19

## 1 Forkortelser

9-HPT:	<i>9-hole peg test</i>
10-MWT:	10-meters gangtest
CIDP:	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol-5 dimension questionnaire, 5-level version</i> (livskvalitetsspørgeskema vedr. fem områder med hver fem svarmuligheder)
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
INCAT:	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
I-RODS:	Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale
IVIG:	Intravenøst immunoglobulin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMN:	Multifokal motorisk neuropati
MRC:	<i>Medical Research Council</i>
PNS:	Peripheral Nerve Society
RR:	Relativ risiko
SCIG:	Subkutant immunoglobulin

## 2 Formål

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP). Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet, herunder redegøre for om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet har besluttet at gennemgå behandling med immunglobuliner indenfor flere sygdomsområder: CIDP, multifokal motorisk neuropati (MMN) og primær og sekundær immundefekt. Medicinrådet begrundede sin samlede indstilling af behandling med immunglobuliner som følger:

- Terapiområdet er en stor udgiftspost, og forbruget er fortsat stigende.
- Der er potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Ved godkendelse af indstillingen på rådsmødet den 10. oktober 2018 og ved efterfølgende drøftelse udtrykte Rådet ønske om, at fagudvalgene blev spurgt om følgende:

- Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin (præcisering af målgruppen)?
- Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles til behandling af målgruppen og i hvilke doser? Vurdering af kriterier for skift mellem lægemidler, dosisjustering og seponering.

## 3 Baggrund

### 3.1 Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

CIDP er en inflammatorisk tilstand (betændelsestilstand), hvor der sker en demyelinisering af de perifere nerver (nedbrydning af det beskyttende lag af fedtceller rundt om nerverne). CIDP er kendetegnet ved tiltagende symmetrisk fordelte føleforstyrrelser i hænder og fødder og lammelser af hænder og fødder, men også lår og overarme [1]. Smerter optræder mere sjældent. Årsagen til CIDP kendes ikke, men sygdommen formodes at være af autoimmun natur på grund af nerveinflammationen, og fordi den kan behandles effektivt med immunmodulerende terapi [2]. Uden behandling kan nerveskaderne ved CIDP føre til betydelig funktionsnedsættelse og invaliditet. Da nerveskaderne rammer forskellige steder, er der nogen variation i, hvilke funktioner der nedsættes hos den enkelte patient. Hos de fleste patienter rammes funktionen af musklerne, hvilket giver motoriske symptomer som nedsat muskelstyrke og besvær med at styre bevægelserne. Nogle patienter har udelukkende føleforstyrrelser (sensorisk CIDP). Ubehandlet kan CIDP føre til svær invaliditet med besværet eller ophævet gangfunktion og svært nedsat finmotorisk funktion af hænder og fingre. Symptomer debuterer ofte subakut, men der kan også ses langsommere debut (1-12 måneder). CIDP kan have enten et tiltagende forløb eller et mere svingende forløb med variation i symptomer svarende til et »relapsing-remitting-forløb« [2].

CIDP er en sjælden sygdom. I Danmark er der ca. 300 patienter, hvoraf op mod 200 er i behandling. I andre lande er der påvist 0,15-1,6 nye tilfælde er. 100.000 indbyggere om året [3], hvilket vil svare til 10-80 i Danmark. Fagudvalget anslår, at det faktiske antal er ~20 nye tilfælde om året. Sygdommen debuterer som regel i 50-60 årsalderen og rammer sjældent børn. Mænd rammes hyppigere end kvinder [4,5].

Diagnose og behandling er en højtspecialiseret opgave, som kun varetages på udvalgte neurologiske afdelinger. Diagnosen stilles på baggrund af anamnese og kliniske fund og bekræftes ved elektrofysiologisk undersøgelse (elektroneuronografi og elektromyografi), hvor der påvises demyelinisering af de perifere

nerver. De kliniske og elektrofysiologiske fund kan ligne fund ved andre nervesygdomme, og det er vigtigt, at andre årsager til neuropati udelukkes, herunder infektion, metaboliske og toksiske årsager samt tilstedeværelse af systemiske sygdomme, som kan give neuropati. En prøve fra rygmarsvæsken kan også være nyttig for at understøtte diagnosen af CIDP. Rygmarsvæske fra CIDP-patienter viser typisk øget proteinindhold med et normalt antal hvide blodlegemer [2].

Diagnosen kan stilles efter 8 ugers vedvarende eller tilbagevendende pareser. De til enhver tid gældende retningslinjer fra European Federation of Neurological Societies og Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) for diagnose følges. Se bilag 1 for detaljeret gennemgang af diagnostiske kriterier.

I et studie over femårsprognosen er det rapporteret, at 11 % går i komplet remission (symptomfrie) uden behandling, 20 % er i remission med lette symptomer i form af motoriske og sensoriske udfald og/eller påvirket funktionsniveau, 44 % har hel eller delvis remission på fortsat medicinsk behandling, og 25 % har moderat til svært påvirket funktionsniveau på trods af medicinsk behandling [3].

### 3.2 Behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

I Danmark behandles CIDP i overensstemmelse med retningslinjerne fra EFNS/PNS [1]. CIDP behandles med immunmodulerende behandling, herunder intravenøst immunglobulin (IVIG), glukokortikoid og terapeutisk plasmaudskiftning (plasmaferese). Der er generelt højt respons på behandling, og ved manglende respons bør diagnosen genovervejes. Siden guidelinens udarbejdelse i 2010 er subkutant immunglobulin (SCIG) i tiltagende grad blevet implementeret i dansk klinisk praksis.

Immunglobuliner er førstevalgspræparat i Danmark til behandling af patienter med CIDP pga. hurtigt respons og høj responsrate kombineret med få bivirkninger [2]. I tilfælde af utilstrækkeligt eller manglende respons vil man ofte forsøge at tillægge eller skifte til behandling med glukokortikoid og/eller plasmaferese. I sjældne tilfælde, hvor der er svær påvirkning af funktionsniveau, hvor førligheden er truet, vil en kombination af alle tre behandlinger kunne anvendes.

Immunglobuliner, glukokortikoider og plasmaferese anses alle for effektive behandlingsformer. Langvarig behandling med højdosis glukokortikoider er dog forbundet med en række bivirkninger, hvoraf kan nævnes: diabetes, osteoporose og immunsuppression, hvorfor glukokortikoider ikke er førstevalgspræparat i Danmark.

Effekten af plasmaferese til vedligeholdelsesbehandling er mindre veldokumenteret, tilgængeligheden er nogle steder begrænset, og det er tidskrævende for patienterne. Plasmaferese anses derfor ikke som førstevalgsprocedure til behandling af CIDP i Danmark.

Da behandling med immunglobuliner anses som førstevalg, vil der ikke indgå øvrige behandlingsalternativer i behandlingsvejledningen.

#### 3.2.1 Behandling med immunglobuliner

For CIDP er kriterierne for at påbegynde behandling med immunglobuliner, at der via klinisk og elektrofysiologisk undersøgelse findes klare tegn på nervepåvirkning, og at symptomerne er klinisk betydende i forhold til, at patienten er funktionsnedsat i hverdagen.

For de fleste patienter med CIDP, som har effekt af immunglobuliner, vil tidlig indsats med behandling begrænse omfanget af nerveskade og dermed forbedre funktionsniveau og livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at da opstart af behandling afhænger af funktionsniveau, vil der ved ren sensorisk CIDP kun være indikation for iværksættelse af immunglobulinbehandling ved funktionspåvirkning såsom

sensorisk ataksi med balanceusikkerhed. Der er ikke indikation for brug af immunglobuliner som smertebehandling ved CIDP.

### Initial behandling

I Danmark anvendes aktuelt som initial behandling fortrinsvis IVIG med følgende dosering:

- 2 g/kg fordelt over tre til fem dage

Inden opstart af behandling med immunglobuliner laves følgende undersøgelser (se forklaring i afsnit 4.3):

1. Klinisk undersøgelse af muskelstyrke, rated ved Medical Research Council (MRC) sum score
2. Funktionstest, f.eks. 10 meter gangtest, gribestyrke og 9-hole peg test (9-HPT)
3. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score
4. Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)

Hvis muligt suppleres med

5. Måling af isokinetisk styrke over minimum 2 af de svageste led

Der forventes maksimal effekt af IVIG efter 2-3 uger. Patienter følges med ovenstående undersøgelser for at vurdere effekten og varighed af den initiale behandling, før der igangsættes yderligere behandling. Nogle patienter (15-30 %) behøver kun denne initiale behandling [1]. De fleste får dog tilbagefald af symptomer efter nogle uger, hvorfor de har brug for fortsat behandling. Ved manglende initial effekt eller alvorlige bivirkninger skiftes til anden behandling. Ved respons, som vurderes at være suboptimalt, kan der forsøges med endnu 1-2 gange initial behandling eller tillæg af øvrige behandlingsmuligheder for at opnå tilstrækkeligt respons.

### Vedligeholdelsesbehandling

Ved tilstrækkelig effekt af initial behandling med immunglobuliner fortsættes med vedligeholdelsesbehandling. Tilstrækkelig respons defineres som en klinisk betydende ændring på 1 af 4 førnævnte undersøgelser. Vedligeholdelsesbehandling bør tilstræbes at gives som subkutan behandling (SCIG), som er hjemmebehandling, men kan ved lægefaglig vurdering være nødvendig at give som IVIG ambulant (f.eks. ved mangel på subkutan fedt abdominalt og manglende effekt (ses hos ca. 5% af patienterne)).

Vedligeholdelsesbehandling kan gives som:

- IVIG i individuel dosis, varierende fra 1,0 g/kg til 2,0 g/kg legemsvægt pr. behandling hver 2.-10. uge afhængig af respons, bivirkninger og tilbagevenden af symptomer.
- SCIG i individuel dosis, varierende fra 0,1-0,4 g/kg/uge fordelt over 1-3 doser pr. uge. Dosis gives 1:1 svarende til IVIG-dosis.

Fagudvalget vurderer, at den hyppigst anvendte dosering af IVIG i starten af vedligeholdelsesfasen er 1 g/kg hver 3. uge eller 2 g/kg hver 6. uge fordelt over 2-4 dage. Evidensen baserer sig primært på 1 g/kg hver 3. uge.

Gennem det seneste årti er subkutan administration af immunglobulin (SCIG) blevet mere udbredt i behandlingen af CIDP. Årsagen er, at behandlingen kan foregå i hjemmet, at patientens IgG-niveau bliver langt mere stabilt, at behandlingen har færre bivirkninger og kan gives til patienter, som ikke kan få IVIG. De fleste danske patienter med CIDP hjemmebehandles derfor i dag med SCIG. Der tilstræbes at skifte til SCIG efter 1-3 doser IVIG. Der anvendes g til g substitution ved skift fra IVIG til SCIG. En standard IVIG-dosering på 1 g/kg hver 3. uge svarer til 0,33 g/kg/uge SCIG.

Patienterne følges klinisk i vedligeholdelsesfasen minimum 1 gang årligt og hyppigere i starten.

## Dosisjusteringer

Som beskrevet oplever en andel af patienterne hel eller delvis remission, og behandlingsbehovet kan derfor blive mindre over tid, eller der kan være patienter, som ikke længere har gavn af eller brug for yderligere behandling. Behovet for fortsat behandling bør vurderes regelmæssigt ved dosisjusteringer. Når patienten har responderet tilfredsstillende på behandlingen og været stabil gennem nogen tid, forsøges medicinnedtrapning til lavest mulige dosis med god effekt. En gang årligt bør man hos patienter, som er i stabil fase, revurdere dosis af immunglobulinbehandling. Dosisjustering vil i praksis foregå med gradvis forlængelse af intervallerne mellem behandlingerne og/eller reduktion af dosis pr. behandling. Det er ved medicinnedtrapning vigtigt at monitorere behandlingsresponsen tæt vha. f.eks. hyppigere regelmæssige kliniske kontroller og/eller ved mulighed for at patienter selv kan henvende sig og få en akut tid ved oplevet forværring. Ved vurdering af symptomer anvendes gode objektive effektparametre, f.eks. klinisk scoring af muskelstyrke, dynamometrisk kraftmåling samt anvendelse af funktionstests. Der er ikke store risici forbundet med dosisjustering, idet de fleste patienter igen vil opleve symptomforbedring, hvis man genoptager den højere dosis efter et mislykket nedtrapningsforsøg. Man skal dog være forsigtig ved patienter med meget nedsat funktionsniveau (f.eks. kørestolsbrugere).

## 3.3 Lægemidlerne

I det følgende beskrives de lægemidler og behandlingskombinationer, som vil indgå i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. immunglobulinbehandling af CIDP.

Lægemidler med indholdsstof humant normal immunglobulin medtages i evidensgennemgangen. Herunder ses de nuværende markedsførte lægemidler. Lægemidlerne har samme aktive stof, men device og administrationsvej varierer. HyQvia indeholder i tillæg til humant normalt immunglobulin også rekombinant humant hyaluronidase. Humant normalt immunglobulin udøver den terapeutiske virkning, mens rekombinant humant hyaluronidase er et enzym, der ved hydrolyse af hyaluronan midlertidigt forøger bindevævs permeabilitet. Ved indgivelse af hyaluronidase inden immunglobulin opnås således hurtigere dispersion og absorption af immunglobulin.

Lægemidler	Adm.vej	Styrke
<b>IVIG</b>		
<i>Kiovig</i>	IV	100 mg/ml
<i>Octagam</i>	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
<i>Privigen</i>	IV	100 mg/ml
<b>SCIG#</b>		
<i>Hizentra</i>	SC	200 mg/ml
<i>Cutaquig*</i>	SC	165 mg/ml
<i>HyQvia*</i>	SC	100 mg/ml

*#Ingen SCIG-lægemidler har EMA-indikation til initial behandling af CIDP. Hizentra er godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af CIDP.*

*\*Cutaquig og HyQvia har ikke EMA-indikation til CIDP.*

Medicinrådet er opmærksomt på, at ingen SCIG-lægemidler har EMA-indikation til initial behandling af CIDP, men i dansk klinisk praksis anvendes subkutan administration også til disse patienter som initial behandling (off-label).

Medicinrådet er opmærksomt på, at ikke alle SCIG-lægemidler har EMA-indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, men i dansk klinisk praksis anses alle SCIG-lægemidler som værende mulige behandlingsvalg, og valg af lægemiddel afhænger af lægemiddelrekommandationen.

Fagudvalget vurderer, at de intravenøse lægemidler på forhånd kan betragtes som ligeværdige, og evidensen for disse lægemidler kan derfor gennemgås samlet. Der er lidt større forskel mellem de subkutane



lægemidler, hvor især HyQvia skiller sig ud ved at være en faciliteret subkutan behandling. Evidensen vil derfor blive gennemgået separat for hvert SCIG-lægemiddel.

## 4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes). De kliniske spørgsmål skal afdække, om der er klinisk betydende forskelle på de listede interventioner til hver af de beskrevne populationer.

### 4.1 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initial behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

#### *Population*

Patienter med behandlingskrævende kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

#### *Intervention*

Lægemidler indeholdende humant normal immunglobulin til intravenøs eller subkutan brug. De intravenøse lægemidler betragtes som en samlet klasse, hvorfor data for hvert IVIG-lægemiddel i princippet belyser effekten af IVIG generelt. SCIG-lægemidler undersøges enkeltvis.

#### *Komparator*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 4.2 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

#### *Population*

Patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, som har responderet tilstrækkeligt på initial behandling.

#### *Intervention*

Lægemidler indeholdende humant normal immunglobulin til intravenøs eller subkutan brug. De intravenøse lægemidler betragtes som en samlet klasse, hvorfor data for hvert IVIG-lægemiddel i princippet belyser effekten af IVIG generelt. SCIG-lægemidler undersøges enkeltvis.

#### *Komparator*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

## Effektmål

**Table 1: Liste over effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed samt den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Funktionsniveau	Kritisk	Ændring på skalaer for funktionsniveau: - Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) og - Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale)	I-RODS: 5 point INCATadjusted: 1 point	I-RODS: klinisk faglig vurdering INCAT: [6]
Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D-5L	0,1	[7,8]
Symptomer målt ved: - muskelstyrke - gangfunktion - finmotorik	Vigtig	Muskelstyrke: Gribestyrke målt ved dynamometer og Medical Research Council (MRC) Sum Score  Gangfunktion: 10 m gangtest  Fimotorik: 9-hole peg test	Dynamometer: 15 %  MRC sumscore: 2  10 m gangtest: 15 %  9-hole peg test: 15 %	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events)	5 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-	-

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. For IVIG-behandling vil dette være efter 2-3 uger eller senest efter 3 IVIG-behandlinger, mens det for SCIG bør være efter 12 uger.

## 4.3 Valg af effektmål

### 4.3.1 Kritiske effektmål

#### Funktionsniveau

CIDP er forbundet med en meget beskedent forhøjelse af dødeligheden, hvorfor mortalitetsraten ikke kan anvendes som parameter i vurderingen af behandlingseffekten. Da CIDP er kendetegnet ved føleforstyrrelse og lammelser, som kan føre til invaliditet og funktionstab, er det mest kritisk vigtige ved behandlingen at opnå et forbedret funktionsniveau. Funktionsniveau måles bedst ved patientrapporterede effektmål. De hyppigst anvendte måleredskaber er justeret Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) skala og Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS). Fagudvalget vurderer, at begge disse måleredskaber bør anvendes i vurderingen af funktionsniveau, da den ene er undersøger-rated, mens den anden er patient-rated, og de dermed supplerer hinanden.

INCAT består af en lægefaglig vurdering af funktionen af arme og ben, som begge kan scores med 0-5 [9]. Ved den justerede INCAT er skalaen for hændernes funktionsniveau justeret således, at hvis man går fra 0 til 1 har det ikke betydning for funktionsniveauet, mens alle øvrige spring på denne skala er kliniske betydende. Skalaen går fra 0-10, hvor 0 repræsenterer ingen funktionelle symptomer i hverken hænder eller fødder, og 10 vil svare til at sidde i kørestol uden at kunne bruge sine arme til normale hverdagsaktiviteter. Den mindste klinisk relevante forskel på den justerede INCAT er 1 [6].

I-RODS er et patientrapporteret måleredskab [10]. Det er en skala, som består af 24 spørgsmål, som opfanger, hvordan patienten klarer forskellige hverdagsaktiviteter af forskellig sværhedsgrad, som f.eks. børste tænder, tage tøj på, læse avis, gå en kort tur og tage ud at handle. Skalaen går fra 0-48. Patienten skal

graduere hvert spørgsmål i 3 kategorier; 0 = umuligt, 1 = med besvær, eller 2 = nemt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for I-RODS er 5 point, f.eks. svarende til at 5 hverdagssituationer, som før var nemme, nu er besværlige, eller at 5 hverdagssituationer, som før var umulige, nu er mulige, men med besvær.

### **Livskvalitet**

Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet ved EQ-5D-5L, som er et velvalideret spørgeskema. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Der findes ikke en valideret MKRF for EQ-5D-5L til patienter med CIDP.

MKRF for EQ-5D-5L er estimeret for patienter med multipel sklerose, og her er den mindste klinisk relevante forskel mellem 0,05-0,08 [7]. For patienter i rehabilitering efter en blodprop i hjernen er MKRF estimeret til at være 0,1 på EQ-5D-5L [8]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for disse sygdomsområder kan anvendes på CIDP, da patienter med CIDP også har nedsat funktionsevne og/eller nedsat muskelstyrke og muskelfunktion. Fagudvalget sætter MKRF til 0,1.

Hvis der ikke findes data for EQ-5D-5L kan andre mål for livskvalitet anvendes efter en konkret vurdering.

### 4.3.2 *Vigtige effektmål*

#### **Symptomer (målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik)**

For at støtte op om effektmålet funktionsniveau, som er patient-rapporteret, vurderer fagudvalget, at det er relevant med nogle objektive effektmål, som opfanger de forskellige underliggende symptomer, patienter med CIDP kan have. Patienter med CIDP kan have både sensoriske og motoriske symptomer, og det er derfor relevant at adressere disse dele.

#### *Muskelstyrke*

Muskelstyrke er væsentlig, da det er et udtryk for, hvor meget patienten vil kunne klare fysisk i sin dagligdag. Symptomer på forringet muskelstyrke vurderes ved klinisk scoring af muskelstyrken (Medical Research Council (MRC) Sum Score) [11] og dynamometrisk måling af gribestyrke [12].

I MRC-klassificeringssystemet tildeles hver testet muskel en af følgende scorer baseret på dens funktion:

0 = ingen synlig sammentrækning af musklen

1 = synlig sammentrækning af musklen, men ingen bevægelse af ekstremiteten

2 = aktiv bevægelse er mulig, når tyngdekraften fjernes

3 = aktiv bevægelse er mulig mod tyngdekraft

4 = aktiv bevægelse mod modstand er mulig

5 = normal styrke

Vurderinger af styrken foretages bilateralt, hvilket betyder, at for hver testet bevægelse også testes den samme bevægelse på den modsatte side af kroppen. MRC-sumscore beregnes endelig ved at tilføje scoren for hver individuelt vurderet bevægelse. I CIDP vurderes de følgende seks funktioner almindeligvis: skulderabduktion, albuefleksion, håndledsextension, hoftefleksion, knæekstension, dorsalfleksion af anklen. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2, hvilket svarer til, at 1 funktion har ændret sig 1 niveau på begge sider af kroppen.

Muskelstyrke vurderes også objektivt ved dynamometrisk måling af gribestyrke. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk betydende, hvis man opnår en 15 %'s ændring i gribestyrke.

#### *Gangfunktion*

Det er betydende for patientens daglige funktion, at der kan opretholdes en gangfunktion, der er så normal som muligt. Gangfunktion skal vurderes ved en 10 meters gangtest (10-MWT), som ofte anvendes i klinikken. 10-MWT måler den tid, det tager en patient at gå en afstand på 10 meter. Ved udførelsen af denne test må patienten bruge ambulerende hjælpemidler såsom en stok eller rollator. Ganghastighed undersøges ofte hos patienter med neuropati og forventes at være primært forbundet med muskelstyrke, men også følesansen. Den gennemsnitlige ganghastighed hos raske individer i alderen 10 til 79 år varierede fra ca. 1,1 til 1,3 m/s, mens en hastighed på < 0,8 m/s antyder en patient med mere begrænset funktion. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk betydende, hvis man opnår en 15 %'s ændring i gangfunktion.

#### *Finmotorik*

Finmotorik i overekstremiteterne måles ved ”9 hole peg test” [13]. Testen måler den tid, det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt, med den dominerende og ikkedominerende hånd. Der findes ikke en valideret mindste klinisk relevante forskel (MKRF). Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant, hvis der opnås en ændring på 15 % ved denne test.

Hvis der ikke findes data for MRC-sumscore, dynamometrisk måling af gribestyrke, 10-MWT eller ”9 hole peg test” kan andre undersøgelser, der undersøger muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik, anvendes efter en konkret vurdering.

#### **Bivirkninger**

Effektområdet ”bivirkninger” ønskes belyst ved 1) andel der oplever alvorlige uønskede hændelser og 2) en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger (adverse reactions - AR). Den kvantitative analyse ønskes opgjort på baggrund af uønskede hændelser, da disse oftest er rapporteret ensartet på tværs af kliniske studier, og fordi der ikke har været en vurdering af sammenhæng med lægemidlet indover. CIDP er ikke en sygdom, som er forbundet med akut overdødelighed, så der tolereres derfor ikke en høj grad af forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem lægemidlerne. Der forventes ved immunglobulinbehandling ikke en stor mængde alvorlige bivirkninger, men der kan forekomme sjældne alvorlige bivirkninger som f.eks. blodpropper og anafylaktiske reaktioner. Derfor vurderer fagudvalget, at MKRF er 5 procentpoint.

Fagudvalget vægter den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger højt, da det i denne gennemgang er muligt at adressere type, varighed, håndterbarhed og alvorlighed af de enkelte bivirkninger. Gennemgangen foretages ved brug af hændelsesdata fra de kliniske studier samt EMAs produktresuméer.

## 5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området.

## 6 Opstart, skift, dosisjustering og seponering

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift, dosisjustering og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler.

Fagudvalget vil herunder præcisere, hvornår der bør opstartes behandling. Fagudvalget vil komme med detaljerede anbefalinger vedr. hvor ofte og hvordan, patienter behandlet med immunglobuliner bør følges i klinisk praksis, og hvordan og hvor ofte dosis af immunglobuliner bør justeres. Fagudvalget vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation.

Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur til de kliniske spørgsmål. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets Metodehåndbog for terapiområder version 1.1.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes opdaterede systematiske guidelines, som kan anvendes til denne behandlingsvejledning. Der søges derfor ikke efter guidelines.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

Der anvendes følgende inklusionskriterier:

- Studiedesign: randomiseret undersøgelse
- Intervention: som specificeret i de kliniske spørgsmål
- Population: patienter med CIDP

## 8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

## 9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen vil, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende vil basere sig på tilgængelige data på individniveau. Manglende aggregerede data (antal hændelser, standardafvig eller standardfejl) på studieniveau vil, hvis muligt, blive beregnet:

- antal hændelser baseret på procentandele
- standardafvigelse baseret på 'Standard error of the mean', p-værdi eller konfidensintervaller
- standardfejl baseret på konfidensintervaller eller p-værdi

For dikotome effektmål (dvs. effektmål som kun har to mulige udfald, f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle statistiske synteser basere sig på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil der blive foretaget en statistisk syntese for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk, hvor mindst én sammenligning belyses med både direkte og indirekte evidens, eller hvor netværket består af mindst 4 alternativer. Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på metoder med udgangspunkt i grafteori som beskrevet af Rücker [14]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i R version 3.5.1 [15] ved brug af pakken netmeta [16]. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects-model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige alternativer. Disse rangeringer er baseret på de såkaldte P-scores [17]. De

fremkomne rangeringer vil blive tolket med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på metoder med udgangspunkt i grafteori som beskrevet af Rücker [14]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i R version 3.5.1 [15] ved brug af pakken netmeta [16]. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects-model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige alternativer. Disse rangeringer er baseret på de såkaldte P-scores [17]. De fremkomne rangeringer vil blive tolket med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

Data fra eventuelle observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er metodisk forsvarligt at udarbejde en statistisk syntese (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt i rapporteringen.

## 10 Referencer

1. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, 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 Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356–63.
2. Markvardsen L, Harbo T, Holbech J, Tankisi H, Christiansen I, Olsen N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ugeskr Læger*. 2019;181:V02190079.
3. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(4):326–33.
4. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1331–6.
5. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung H-P, Lewis RA, Sobue G, 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):35–46.
6. Merkies ISJ, van Nes SI, Hanna K, Hughes RAC, Deng C. Confirming the efficacy of intravenous immunoglobulin in CIDP through minimum clinically important differences: shifting from statistical significance to clinical relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1194–9.
7. Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:66.
8. Chen P, Lin K-C, Liing R-J, Wu C-Y, Chen C-L, Chang K-C. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1585–96.
9. Breiner A, Barnett C, Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve*. 2014;50(2):164–9.
10. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*. 2011;76(4):337–45.
11. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, Millikan C, Windebank AJ, Dyck PJB, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):158–73.
12. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RAC, Bril V, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):748–55.
13. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther*. 57(5):570–3.
14. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):312–24.
15. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>



16. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
17. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.

## 11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunmodulerende behandling med immunglobuliner

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Thomas Harbo Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Marit Otto Overlæge	Region Midtjylland
Søren Hein Sindrup Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Tina Dysgaard Jeppesen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisa Bürgel Pedersen Speciallæge i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Søren Hein Sindrup Professor, overlæge	Dansk Neurologisk Selskab
Johannes Klitgaard Jakobsen Professor, overlæge	Inviteret af formanden
Svend Erik Dyrskov Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lars Nørgaard Sørensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 13 Bilag 1 Diagnostiske kriterier for CIDP

Den til enhver tid gældende retningslinje fra European Neurological Society/Peripheral Nerve Society (ENS/PNS) for diagnose følges.

Nedenstående er oversat og adapteret fra: *Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 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.*

### **Kort oversigt over diagnose**

#### *Symptomer og fund*

- Mere end 8 ugers varende progredierende eller tilbagevendende pareser.
- Sensibilitetsforstyrrelser i mere end en ekstremitet.
- Fraværende eller afsvækkede senerefleksor.
- Typisk ses symmetriske, proksimale og distale pareser og let til moderate sensoriske forstyrrelser i arme og ben. Sjældnere ses rent sensoriske udfald med ataksi, rent motorisk eller asymmetriske sensoriske og motoriske udfald (MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor neuropathy)).

#### *Neurofysiologisk undersøgelse*

Ved elektroneurografi (ENG)-undersøgelse findes:

- Demyelinisering i minimum to motoriske nerver uden for kendte tryksteder.
- Forlænget distal motorisk latens.
- Betydeligt nedsat motorisk og sensorisk nerveledningshastighed.
- Betydeligt forlængede minimum F-wave latenser (eller fraværende F-waves).
- Motorisk nerveledningsblok udenfor tryksteder.

#### *Lumbalpunktur*

Kan understøtte diagnosen. Typisk ses forhøjet protein uden pleocytose.

### **Diagnoseniveauer**

CIDP-diagnosen kan gives på 3 niveauer: Definite, probable og possible

Diagnostiske kriterier baseres på 3 af følgende

1. Klinik (obligatorisk)
2. Elektrofysiologi (obligatorisk)
3. Støttekriterier (kan understøtte diagnose)

#### **Definite CIDP**

- 1) Klinisk: Opfylder inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier og opfylder elektrofysiologiske kriterier for CIDP
- 2) Probable plus mindst 1 støttekriterie
- 3) Possible plus mindst 2 støttekriterie

#### Probable CIDP

- 1) Klinisk: Opfylder inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier og elektrofysiologisk probable CIDP
- 2) Possible CIDP plus mindst 1 støttekriterie

#### Possible CIDP

- 1) Klinisk: Opfylder inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier og elektrofysiologisk possible CIDP

### **Kliniske kriterier**

#### *Inklusionskriterier*

Typisk/klassisk CIDP (2 ud af 2):

- 1) Kronisk a) progressiv eller b) relapsing-remitting proksimal og distal symmetrisk fordelt kraftnedsættelse og føleforstyrrelser (handske-sok) i alle 4 ekstremiteter udviklet over minimum 2 måneder. Kraninerver kan være involverede:
- 2) Reflekser: hypo- eller arefleksi

Atypisk CIDP (1 ud af 5):

- 1) Distal acquired demyeliniserende symmetrisk neuropati (DADS)
- 2) Assymetrisk multifokal acquired demyeliniserende sensorisk og motorisk neuropati (MADSAM), Lewis-sumner Asymmetric (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), eller Lewis-Sumner-syndrom)
- 3) Fokal (plexus brachialis eller lumbosacralis eller en eller flere perifere nerver I OE eller UE)
- 4) Ren motorisk
- 5) Ren sensorisk (inkluderer CISP, kronisk immunmedieret sensorisk polyradiculopati)

#### *Eksklusionskriterier*

- 1) Lyme (neuroborreliose), difteri, medicin eller anden toksisk eksposition som med overvejende sandsynlighed er årsag til demyeliniserende neuropati
- 2) Hereditær demyeliniserende neuropati
- 3) Symptomer domineret af spincter dysfunktion
- 4) Multifokal motorisk neuropati (MMN)
- 5) IgM monoklonal gammopati med høj antistoftiter (> 70.000) mod myelin-associeret glycoprotein (anti-MAG)
- 6) Andre årsager til demyeliniserende neuropati inklusive POEMS, oskeloklastisk myelom og diabetisk eller ikkediabetisk lumbosacral radikuloplexopati; PNS lymfom; amyloidose (senstadier kan ligne demyeliniserende neuropati sekundært til aksonal neuropati)

### Elektrofysiologiske kriterier

Der skal foreligge en neurofysiologisk undersøgelse som bekræfter demyeliniserende polyneuropati, som f.eks.; nedsat nerveledningshastighed, forlænget distal latens, forlænget F-wave latens eller motorisk ledningsblok.

### Støttekriterier

- 1) CSF: Forhøjet protein og leukocytter  $< 10 /\text{mm}^3$
- 2) MR verificeret gadolinium opladning og/eller hypertrofi af cauda equina, lumbosakral eller cervikale nerverødder, eller plexus brachialis eller plexus lumbosacralis
- 3) ENG: Abnorm fund ved elektroneurografi (1 af 2):
  - Normal n. suralis med abnorm n medianus (eksklusive CTS) eller n. radialis
  - Ledningshastighed  $< 80\%$  af nedre grænse ( $< 70\%$  hvis SNAP amplitude  $< 80\%$  af nedre grænse)
- 4) SSEP: Forsinket somatosensorisk evokeret potentiale (SSEP) uden CNS-sygdom
- 5) Behandlingseffekt: Objektivt forbedring i neurologiske symptomer efter immunmodulerende terapi
- 6) Nerve biopsi: Signifikant de- og remyelinisering (elektron mikroskopi eller teased fiber)