

Update 2015

Polyneuropathien

Susanne Renaud

Hôpital neuchâtelois, unité nerf muscle CHUV, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Der Ultraschall und die Hautbiopsie sind neue diagnostische Werkzeuge zum Nachweis einer Polyneuropathie.
- Der Diabetes ist in der westlichen Hemisphäre die häufigste Ursache einer Polyneuropathie.
- Bei der Pathogenese der Polyneuropathie beim Typ-2-Diabetiker scheint das metabolische Syndrom eine sehr wichtige Rolle zu spielen, was Präventivstudien neue Impulse geben dürfte.
- Bei der erworbenen Schwäche auf der Intensivstation oder *critical illness*-Polyneuromyopathie ist insbesondere die neuropathische Komponente für eine schlechtere Prognose verantwortlich – die Behandlung besteht vor allem in einer Vermeidung von neurotoxischen Substanzen und der Frühmobilisation.
- Die diabetischen und nichtdiabetischen cervikalen und lumbalen Plexoradikulopathien werden bei den nichtsystemischen vaskulitischen Polyneuropathien eingeordnet und auch so behandelt.
- Erstmals gibt es ein zugelassenes Medikament für die familiäre hereditäre Amyloidneuropathie.
- Die pathophysiologischen Mechanismen der chemotherapieinduzierten Polyneuropathien werden zunehmend klarer, bisher gibt es aber keine klar erwiesenen wirksamen Substanzen zur Prävention oder Behandlung.

Polyneuropathien sind die Konsequenz einer Vielzahl verschiedenster Krankheitsprozesse, was die Beschäftigung mit diesem Krankheitsbild so interessant macht. In diesem Update sollen Neuerungen besprochen werden, die auch andere Fachdisziplinen interessieren dürften.

Ultraschall und Hautbiopsie als diagnostische und Forschungswerkzeuge

Die Ultraschalluntersuchung des peripheren Nervensystems hat in den letzten Jahren nützliche morphologische Zusatzinformationen zur Diagnose von Kompressionsneuropathien und traumatischen Nervenläsionen geliefert [1]. Nun gibt es auch Studien, bei denen verschiedene Polyneuropathien bezüglich Ultraschalldiagnostik evaluiert wurden [2]. Vor allem hat sich die Aufmerksamkeit auf die erworbenen und hereditären demyelinisierenden Polyneuropathien gerichtet, weil dort unter anderem grössere Durchmesser der Nerven und Nervenwurzeln dargestellt werden konnten (Abb. 1) [3]. Auch für den frühen Nachweis von *critical illness*-Polyneuromyopathien scheint der Ultraschall nützlich zu sein [4].



Susanne Renaud



Diese schmerzlose, relativ günstige und leicht verfügbare Technik scheint vielversprechend zu sein, wenn man daran denkt, dass die Elektroneuromyographie (ENMG) insbesondere auf Intensivstationen durch die vielen Apparate sehr artefaktanfällig ist. Ebenso wäre diese Methode besonders interessant bei Kindern. Welche Rolle sie bei den krankheitsdefinierenden Kriterien spielen wird, muss in den nächsten Jahren beobachtet werden. Es braucht vor allem Studien bei einer grösseren Patientengruppe, die einen direkten Vergleich mit der ENMG-Untersuchung, dem aktuellen diagnostischen Goldstandard, beinhalten.

Mit der Hautbiopsie hat sich in den letzten Jahren eine neue diagnostische Methode etabliert, die im Gegensatz zur Neurographie auch einen isolierten Befall der kleinen Fasern nachweisen kann. Es handelt sich dabei um eine minimalinvasive Methode. Um eine maximale Aussagekraft zu erreichen, ist jedoch eine rasche und spezifische Weiterverarbeitung nötig, und lange Transportwege sollten vermieden werden. Die Hautbiopsie kommt für Kliniker dann zum Einsatz, wenn es Zweifel

Dieser Artikel ist Teil einer Serie, für welche Referenten von Hauptvorträgen des 4. SGIM Great Update, der am 25. und 26. September 2014 in Interlaken stattfand, einen Übersichtsartikel zu ihrem Vortragsthema verfasst haben.

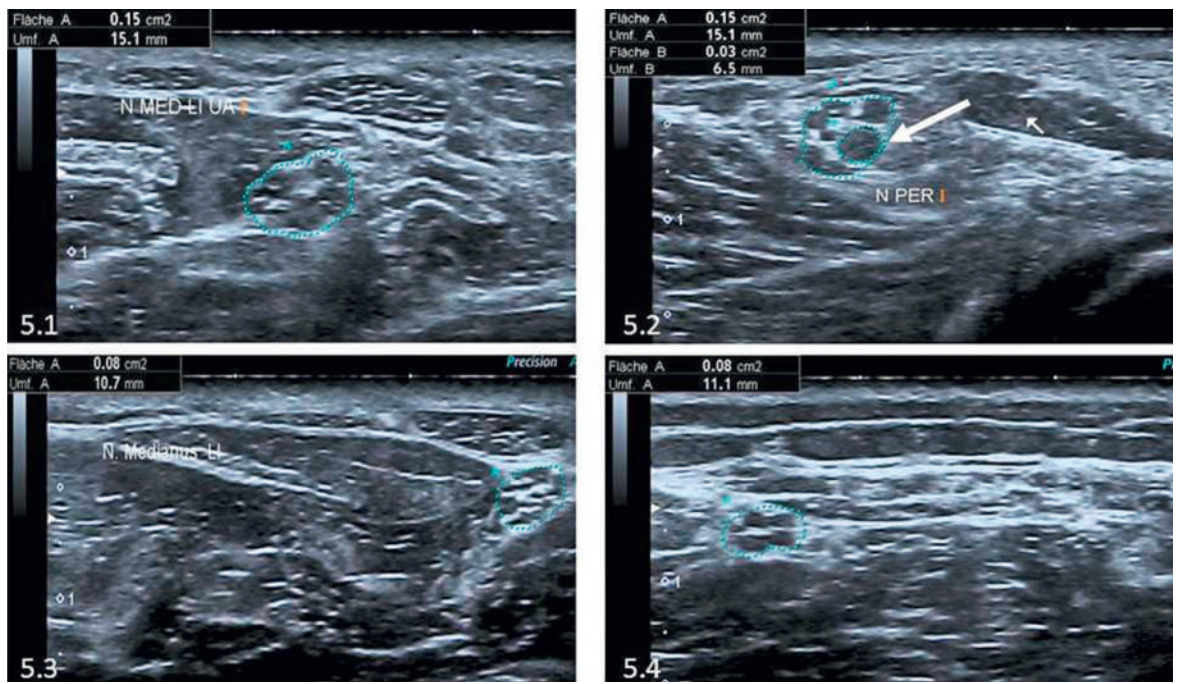


Abbildung 1: Darstellung des N. medianus und des N. peroneus bei einem Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) (oben) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollperson (unten). Bei beiden Nerven ist beim CIDP-Patienten die Nervenquerschnittsfläche vergrößert (15 vs. 8 mm²). Zusätzlich sind einzelne Faszikel im Gegensatz zu denen der Kontrollperson deutlich aufgetrieben (weißer Pfeil).

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Alexander Grimm, Departement Neurologie, Universitätsspital Basel.

an der Diagnose gibt (wenn man z.B. an eine Somatisierungsstörung denkt) oder der Verdacht auf eine *small fiber*-Neuropathie besteht, ohne dass eine typische Ursache (z.B. Glucoseintoleranz oder ein manifester Diabetes) vorliegt [5, 6].

Da sich in den Hautbiopsien ja Nervenfasern befinden, kann man diese auch für Forschungszwecke einsetzen wie zum Beispiel zur pathogenetischen Studie bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) [7].

Critical illness-Neuromyopathie

Zwischen 60 und 80% der Patienten mit Multiorganversagen mit oder ohne Sepsis oder SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) erleiden eine *critical illness*-Polyneuromyopathie [8]. Stevens und Kollegen haben 2009 den Terminus *ICU-acquired weakness* vorgeschlagen. *Critical illness*-Polyneuromyopathie ist eine auf der Intensivstation erworbene Schwäche mit elektrophysiologischer Evidenz einer axonalen Polyneuropathie [9]. Die *Critical illness*-Myopathie zeigt einen elektromyographischen oder histologischen Nachweis einer Myopathie und die *critical illness*-Neuromyopathie beinhaltet den Nachweis eines kombinierten Nerven-Muskelbefalls. Wichtig erscheint hier vor allem der Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen, die eine

Schwäche bei Patienten auf der Intensivstation verursachen können (Myasthenie, Amyotrophe Lateralsklerose, Guillain-Barré-Syndrom-Vaskulitis, zervikale Myelopathie etc.). Risikofaktoren sind aus unklaren Gründen das weibliche Geschlecht (eventuell reduzierte Muskelmasse), Hyperglykämie, neuromuskuläre Blockade, Glukokortikoide, die künstliche Beatmungsdauer und die Immobilität. Ursächlich werden oxidativer Stress, mitochondriale oder Natriumkanaldysfunktion, Nervenischämie oder mikrovaskuläre Nervenläsion vermutet. Der Skelettmuskel von schwerkranken Intensivpatienten zeigte sowohl eine Herunterregulierung der Proteinsynthese auf dem Genexpressionsniveau als auch eine vermehrte Proteolyse. Dieser Mechanismus betrifft mehr das Myosin als das Aktin und wird durch Kortikosteroide begünstigt [10]. Das zusätzliche Vorhandensein einer *critical illness*-Polyneuropathie verlängert die Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation [11] fast um das Doppelte. Die *pure critical illness*-Myopathie hat eine wesentlich bessere Prognose, als wenn sie mit einer *critical illness*-Polyneuropathie vergesellschaftet ist [12]. Eine frühe Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) verbessert leider die Prognose nicht [13]. So konzentrieren sich die aktuellen therapeutischen Bestrebungen auf eine sehr frühe Mobilisation, auch noch bei beatmeten Patienten [14].

Was gibt es Neues zur diabetischen Polyneuropathie?

Während bei der Diabetes-Erstdiagnose ca. 7,5% der Patienten an einer Neuropathie leiden, tritt diese im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 66% der Patienten auf. Dies ist abhängig vom Lebensalter, dem HbA_{1c} und der Dauer der diabetischen Stoffwechsellaage. Die distal-symmetrische Polyneuropathie ist die häufigste Form der diabetischen Neuropathien. Im Frühstadium stehen hier vor allem sensible Symptome wie Par- und Hypästhesien im Vordergrund, die meist distal symmetrisch an den Beinen beginnen, nach proximal fortschreiten und im Verlauf auch die obere Extremität betreffen. Erst in fortgeschrittenen Stadien kommen motorische Symptome hinzu. Begleitende neuropathische Schmerzen sind häufig und treten oft als Erst- oder Hauptsymptom auf. Die diabetische Neuropathie kann sich auch als isolierte *small fiber*-Neuropathie manifestieren. Diese beruht auf einer Dysfunktion der A-Delta- und C-Fasern und führt typischerweise zu brennenden Schmerzen, Dysästhesien und gestörter Sudomotorik.

Andere Manifestationen sind Kompressionsneuropathien, die beim Diabetiker gehäuft vorkommen, Plexusneuropathien und radikuläre thorakale Ausfälle.

Multiple operative Nervendekompressionen an den unteren Extremitäten sind zur Schmerzbehandlung der diabetischen und auch idiopathischen Neuropathie beschrieben worden [15], es handelt sich dabei aber um Fallserien und nicht um kontrollierte Studien. Deshalb kann dieses Vorgehen derzeit aus neurologischer Sicht nicht empfohlen werden. Etwas anderes ist die Dekompression eines einer diabetischen Neuropathie überlagerten Karpaltunnelsyndroms (CTS) [16]. Hier scheinen Patienten mit einem Diabetes-bedingten CTS genauso zu profitieren wie Patienten mit einem «idiopathischen» CTS.

Prävention / Ätiologie

Eine strenge Glukosekontrolle verhindert signifikant die Entwicklung einer Polyneuropathie bei Typ-1-Diabetes. Bei Typ-2-Diabetikern ist dieser Effekt deutlich weniger ausgeprägt. Dies spricht dafür, dass die Pathomechanismen, die zur Entwicklung einer Polyneuropathie führen, sich beim Typ-1-Diabetes von denen des Diabetes Typ 2 unterscheiden [17, 18]. Vermutlich trägt das metabolische Syndrom zur Nervenschädigung bei. Mögliche Mechanismen sind Fettablagerungen in Nerven, extrazelluläre Proteinglykosylierung, mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress. Zusätzlich können gegenregulatorische Signale zu chronischer Entzün-

dung führen. In diesem Zusammenhang sind Medikamente, die diese Signalkaskaden beeinflussen, interessante Substanzen für künftige klinische Studien [19].

Schmerzbehandlung

Die Medikamente, die zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie eingesetzt werden, fallen in die Gruppe der Antiepileptika, Antidepressiva und Opiate.

Die meisten Medikamentenstudien für den neuropathischen Schmerz wurden bei der diabetischen Neuropathie gemacht, was für die Übertragung der Resultate auf Polyneuropathien anderer, seltener Ursachen problematisch ist.

Bei den Antiepileptika gibt es kontrollierte Studien für Gabapentin und Pregabalin. Topiramamat ist nicht wirksam [20], und für andere Antiepileptika gab es entweder keine Evidenz (Clonazepam und Phenytoin) oder nur wenig oder Evidenz schlechter Qualität (Valproat, Carbamazepin), oder aber Studien mit besserer Qualität, die jedoch eine Wirksamkeit nicht nachweisen konnten (Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin) [21].

Unverändert kommen die trizyklischen Antidepressiva und die SNRI Venlafaxin und Duloxetin zum Einsatz [22]. Die NNT (Number Needed to Treat), um eine 50%ige Schmerzreduktion zu erreichen, bewegt sich dabei zwischen 2 und 5.

Schliesslich sind auch Opiate wirksam, wenn auch die Datenlage zum Beispiel für Oxycodon nicht einheitlich ist [23]. Eine kürzliche Studie konnte eine Wirksamkeit von Tapentadol (Kombination: eine Aktivierung von μ -Opioid-Rezeptoren und Inhibition der Noradrenalin-Aufnahme) zeigen [24].

Die Guidelines der *American Academy of Neurology* empfehlen daher als erste Wahl immer noch Antidepressiva oder Antiepileptika, gefolgt entweder durch eine Kombination beider oder einen Substanzwechsel, und schliesslich eine Kombination mit Opiaten (siehe auch die Empfehlungen der *Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes*) [25, 26].

Behandlung für die hereditäre familiäre Amyloidpolyneuropathie

Die hereditäre familiäre Amyloidneuropathie ist vor allem in der portugiesischen und brasilianischen Bevölkerung relativ häufig, es wurden aber auch Fälle von in der Schweiz geborenen Patienten beschrieben. Das klinische Leitsymptom ist ein früher und schwerer Befall des autonomen Nervensystems und eine kardi-ale Beteiligung. Es gibt mehrere Gene, die für die Amyloidbildung verantwortlich sind, die häufigste Ursache

ist eine Mutation im Transthyretin-Gen (Val30Met). Tafamidis ist ein Tetramerstabilisator des Transthyretins (TTR) und verhindert damit eine Amyloidbildung. Eine randomisierte doppelblinde Studie konnte 2012 zeigen, dass Tafamidis Placebo überlegen ist – zwar nicht in den primären Endpunkten der Krankheitsprogression, wie man sie mit den gängigen Skalen NIS-LL und der Norfolk-QOL-DN-Skala misst, bei den sekundären Endpunkten wie Ernährungszustand oder Neurostatus zeigte sich jedoch ein Effekt [27]. Dieser Effekt konnte in der Extensionsstudie mit einer Beobachtungszeit von 30 Monaten bestätigt werden [28]. Eine *open label*-Studie konnte auch eine Progressionsverlangsamung bei anderen Mutationen der TTR-Neuropathie zeigen [29]. Leider ist dies aber bei fortgeschrittenen Neuropathien nicht der Fall [30]. Tafamidis ist deshalb für die Behandlung von frühen Stadien (noch erhaltene Gehfähigkeit) der TTR-Amyloidneuropathie zugelassen.

Was gibt es Neues bei den autoimmunvermittelten Neuropathien?

Vaskulitische Polyneuropathien

60–70% der Patienten, die an einer Vaskulitis leiden, haben eine Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems, was sehr oft extrem schmerzhaft ist und zu erheblicher Behinderung führt. Die *Peripheral Nerve Society Task Force* hat kürzlich ein Klassifikationschema vorgeschlagen. Nervenvaskulitiden werden in primäre systemische Vaskulitiden (wie z.B. die Granulomatose mit Polyangiitis, besser bekannt unter Wegeners Granulomatose), sekundäre systemische Vaskulitiden (z.B. im Rahmen einer Rheumatoiden Arthritis, einer Sarkoidose oder einer viralen Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C, CMV oder HIV) und schliesslich in die nicht-systemischen oder lokalisierten Vaskulitiden eingeteilt [31]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die diabetische und nichtdiabetische Radikuloplexopathie der unteren und (wenn auch seltener) der oberen Extremitäten im Biopsat mikrovaskulitische Veränderungen zeigen [32]. Sie werden nun auch in die Klassifikation bei den nichtsystemischen Vaskulitiden aufgenommen. Eine Therapie mit Corticosteroiden oder Immunglobulinen sollte bei früher Diagnose und progredientem Verlauf erwogen werden, auch wenn die Datenlage etwas dürftig ist. Die Behandlung einer Nervenvaskulitis sollte, falls möglich, interdisziplinär zwischen Neurologen und Immunologen/Rheumatologen erfolgen. Neben der klassischen immunsuppressiven Therapie mit Steroiden, Cyclophosphamid, Aza-

thioprin und Methotrexat wird in den letzten Jahren vermehrt Rituximab oder eine antivirale Behandlung eingesetzt [33].

Medikamenten-induzierte Polyneuropathien

Von den vielen Medikamenten, die eine Polyneuropathie induzieren können, sei hier die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie mit Cisplatin oder Oxaliplatin herausgegriffen. Neben einer akuten Toxizitätsreaktion ist diese vorwiegend sensible und schmerzhafte Polyneuropathie oft dosislimitierend. Ursächlich scheinen organische Kationentransporter und *voltage-gated sodium channel*-Polymorphismen in der Ätiologie der Oxaliplatin-induzierten Polyneuropathie eine wichtige Rolle zu spielen [34, 35]. Verschiedenste neuroprotektive Substanzen wurden zur Prävention der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie untersucht. Amifostin, Calcium, Magnesium, Glutathion und Vitamin E zeigten statistisch grenzwertig signifikante Resultate, die Neurotoxizität von Cisplatin zu reduzieren, dies aber nur bei subjektiven und nichtquantitativen Messpunkten [36]. Deshalb wird in den Guidelines der *American Society of Clinical Oncology* auch keine Substanz empfohlen. Auch für die Behandlung von Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie gibt es nur wenige Daten. Duloxetine wird zur Schmerzbehandlung empfohlen, und angesichts von anderen guten Resultaten in Analogie zur Schmerzbehandlung anderer Polyneuropathien auch Gabapentin und topische Anwendungen [37].

Ausblick

Nach wie vor ist die Betreuung von Patienten mit einer Polyneuropathie eine Herausforderung. Die Durchführung guter Behandlungsstudien ist oft nur mit grösseren Netzwerken möglich, als Beispiele seien hier das *Italian Network for the Study of Toxic Neuropathies* (NE-Tox) oder das *International Inflammatory Neuropathy Consortium* genannt, die Erkenntnisse auf diesem Gebiet wesentlich vorangetrieben haben.

Disclosure statement

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Sebastian Kaulitzki | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
PD Dresse S. Renaud
Médecin-chef
Service de neurologie
Département médecine
Hôpital neuchâtois
CH-2007 Neuchâtel
[susanne.renaud\[at\]ne.ch](mailto:susanne.renaud[at]ne.ch)

Literatur / Références

1. Stoll G, Wilder-Smith E, Bendszus M. Imaging of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:137-53.
2. Grimm A, Heiling B, Schumacher U, Witte OW, Axer H. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*. 2014 Mar 14.
3. Padua L, Paolasso I, Pazzaglia C, Granata G, Lucchetta M, Erra C et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clinical Neurophysiology* 125 (2014): 160-165.
4. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013 Oct 7;17(5):R227.
5. Doppler K, Peyer A-K, Gobbi C, Fuhr P, Arnold A, Kappos L, et al. Die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte in der Hautbiopsie. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2011; 162:27-30
6. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 542-549.
7. Puttini S, Panaite PA, Mermod N, Renaud S, Steck AJ, Kuntzer T. Gene expression changes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy skin biopsies. *J Neuroimmunol*. 2014 May 15;270(1-2):61-6.
8. Kress JP. ICU-Acquired weakness and recovery from Critical Illness. *NEJM* 2014; 370:1626-1635.
9. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37: Suppl S299-S308.
10. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, Bruyninckx F, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:79-89.
11. Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *JNNP* 2011; 82:287-293.
12. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M, et al. Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(3):431-6.
13. Brunner R, Rinner W, Haberler C, Kitzberger R, Sycha T, Herkner H, et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Critical Care* 2013; 17:R213.
14. Morris PE, Griffin L, Berry M, Thompson C, Hite RD, Winkelman C, et al. Receiving early mobility during an intensive care unit admission is a predictor of improved outcomes in acute respiratory failure. *Am J Med Sci* 2011; 341:373-377.
15. Valdivia JM, Weinand M, Maloney CT Jr, Blount AL, Dellon AL. Surgical treatment of superimposed, lower extremity, peripheral nerve entrapments with diabetic and idiopathic neuropathy. *Ann Plast Surg* 2013; 70: 675-679
16. Thomsen NO, Cederlund RI, Andersson GS, Rosén I, Björk J, Dahlin LB. Carpal tunnel release in patients with diabetes: a 5-year follow-up with matched controls. *J Hand Surg Am*. 2014 Apr;39(4):713-20.
17. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenzi G et al. diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: Advances and Contributions. *Diabetes* 62: 3976-3986.
18. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6
19. Callaghan BC and Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol* 2013; 74:397-403.
20. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA et al. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. a. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 3
21. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 11;11
22. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3
23. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug
24. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2302-9
25. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D et al. American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2011 Apr;3(4):345-52,
26. Renaud S, Besson M, Cedraschi C, Landmann G, Suter MR, Taub E, et al. Douleurs neuropathiques chroniques. Recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG) de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED) Supplément no 57 Forum Médical Suisse no 47/2011.
27. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):785-92

28. Coelho T1, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2802-14
29. Lozeron P1, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D; French Network for FAP (CORNAMYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013 Dec;20(12):1539-45
30. Merlini G1, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 Dec;6(6):1011-20
31. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D et al. .Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst.* 2010 Sep;15(3):176-84.
32. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):67-82.
33. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, Amrami KK, Mandrekar JN, Dyck PJ et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain.* 2012 Oct;135(Pt 10):3074-88.
34. Sprowl JA, Ciarimboli G, Lancaster CS, Giovinazzo H, Gibson AA, Du G et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity is dependent on the organic cation transporter OCT2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jul 2;110(27):11199-204
35. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study. *Cancer.* 2013 Oct 1;119(19):3570-7.
36. Albers JW1, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;3
37. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1941-67.