proLékaře.cz | 10.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2020S58

Terapie relapsů u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra

Treatment of relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders

Souhrn

Léčba relapsů neuromyelitis optica (NMO) a onemocnění jejího širšího spektra (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) by měla být vždy bezodkladná a důsledná, protože k akumulaci největšího podílu neurologické disability dochází u NMOSD právě během jednotlivých relapsů. Lékem první volby je zpravidla vysokodávkovaný metylprednisolon následovaný orálním taperem kortikoidů. V případě jeho selhání se dále obvykle používají eliminační metody (výměnná plazmaferéza, imunoadsorpce). Tyto mohou být použity i jako lék první volby v případě těžkého relapsu, případně pokud již v minulosti byl u dotyčného pacienta zaznamenán jejich příznivý efekt. V případě selhání i těchto léčebných postupů lze podat cyclophosphamid. V poslední době probíhají klinické studie s některými novými léky na akutní relaps NMO/NMOSD s vysoce specifickým mechanizmem účinku, jejich použití je však dosud pouze experimentální a teprve čas ukáže možnosti jejich využití v této indikaci.

Abstract

Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) relapses should be always urgent and consistent, because the majority of accumulation of neurological disability occurs just during relapses. The first-choice therapy is usually high-dose methylprednisolon followed by oral taper of steroids. In case of its failure elimination methods (therapeutic plasma exchange or immunoadsorption) are usually used. These methods can be also used as first choice therapy in case of severe relapse or if they had a positive effect on previous relapses in treated patient. In case of failure of elimination methods, administration of cyclophosphamid could be considered. Recently, several clinical trials with new drugs for acute relapses of NMO/NMOSD with highly specific mode of action have been conducted, however use of these drugs is still only experimental and its possible use in common clinical practice is awaited.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Hradílek

Neurologická klinika FN Ostrava

✉
MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: pavel.hradilek@seznam.cz

Klíčová slova
relaps NMO/NMOSD – glukokortikoidy – eliminační léčebné postupy – IVIg – cytoablativní léčba – nové léčebné možnosti

Key words
NMO/NMOSD relapse – corticosteroids – elimination methods – IVIg – cytoablative treatment – new therapeutic options

Úvod

Akutní relapsy u neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) vyžadují vždy bezodkladný a účinný léčebný zásah. Důvodem je, že v případě NMOSD dochází k akumulaci největšího podílu disability právě na podkladě akutních relapsů, které bývají zpravidla těžké a mnohdy zanechávají reziduální neurologický deficit [1–4]. U RS je naopak většina neurologické disability podmíněna mechanizmy progrese, a to převážně nezávislé na relapsech. Relaps NMOSD je definován jako akutní klinická událost, jejímž výsledkem je změna neurologického nálezu v trvání více než 24 h, která je lokalizována většinou do oblasti míchy a/nebo optického nervu, méně často mozkového kmene nebo mozku. Zároveň tento stav nesouvisí s předchozí atakou (minimální odstup 30 dnů od předchozího zhoršení) a také je vyloučena přítomnost souběžného infekčního onemocnění [5]. V případě, že byl relaps tohoto onemocnění diagnostikován na základě podrobného neurologického vyšetření, můžeme k jeho léčbě využít následující možnosti.

Přehled doporučené terapie relapsů

Glukokortikoidy

Na základě několika desetiletí zkušeností s použitím glukokortikoidů v léčbě akutních zánětlivých relapsů u RS a jiných autoimunitních onemocnění byly vysoké dávky metylprednisolonu široce zavedeny také jako lék první volby k potlačení zánětu u akutních relapsů NMO/NMOSD (ať již akceptujeme diagnostická kriteria pro NMO z roku 2006 nebo NMOSD z roku 2015). Cílem této terapie je potlačení akutního imunitního zánětu, edému,

proLékaře.cz | 10.5.2024

minimalizace poškození tkání CNS a tím i dlouhodobé zlepšení neurologických funkcí.

Standardní dávka je 1 000 mg metylprednisolonu intravenózně každý den po dobu 3–5 dnů (některé literární zdroje dokonce udávají výlučně 5 dnů) [3,6,7]. Samozřejmostí je sledování a prevence případných nežádoucích účinků vysokodávkované kortikoterapie – zejména ochrana žaludeční sliznice inhibitory protonové pumpy, prevence trombóz u predisponovaných jedinců a také sledování a případná korekce iontogramu (kalium). Většina autorů se shoduje, že je vhodné tuto dávku následovat pomalým snižováním p.o. dávek kortikoidů po dobu 2–8 týdnů, případně až 6 měsíců – dle závažnosti relapsu – jako součást prevence nového vzplanutí zánětu v rámci dalšího relapsu [6,7]. Délka snižování a dávka kortikoidů je také ovlivněna faktem, zda je pacient již na chronické imunosupresivní terapii nebo se jedná o první ataku onemocnění a ještě není nasazena dlouhodobá léčba (např. rituximabem nebo azathioprinem). V druhém případě je doporučováno ponechání dávky 20 mg prednisonu denně do doby nástupu plné účinnosti nově nasazené chronické léčby. Pokud dávka 5 g metylprednisolonu na relaps není dostačující a nevede v kratším časovém horizontu ke zlepšení příznaků a stabilizaci neurologického deficitu, je indikována terapie plazmaferézami nebo imunoadsorpcemi (výměnná plazmaferéza [therapeutic plasma exchange;TPE], imunoadsorbce [immunoadsorption; IA] – viz dále). Pokud k těmto existují kontraindikace, je možno aplikovat další puls metylprednisolonu, a to až do celkové dávky 5 × 2 g i.v. [8,9].

U onemocnění asociovaných s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu je pravidlem výborná terapeutická odpověď jednotlivých relapsů na metylprednisolon, ale stejně tak je bohužel pravidlem i tendence k recidivě relapsu při časném vysazení kortikoidů [10]. Proto je doporučováno pomalé snižování (až 6 měsíců i více) orálních kortikoidů k minimalizaci rizika časné recidivy relapsu [11].

Eliminační léčebné postupy

Jejich cílem je eliminace patogenních protilátek a jiných prozánětlivých faktorů z cirkulace pacienta. Kromě bezprostřední intravazální redukce protilátek (tedy vč. např. protilátek proti akvaporinu-4 [(AQP4-IgG)]) tyto metody vykazují efekt také na redistribuci imunoglobulinů a následné imunomodulační změny [12–15].

Výměnná plazmaferéza

Separuje plazmu z krve pacienta. Centrifugy nebo vysoce permeabilní filtry separují plazmatický filtrát s molekulami až do 1 000 kD vč. imunoglobulinů, složek komplementu a albuminu. Plazmatický filtrát je nahrazen buď 5% roztokem albuminu (toto preferujeme u pacientů s NMOSD), nebo čerstvou mraženou plazmou, které jsou přidány do filtrované krve před reinfuzí. TPE je metodou druhé volby při relapsu NMOSD u pacientů, u nichž navzdory vysokým dávkám kortikoidů na základě posouzení ošetřujícího neurologa nedošlo k žádnému nebo jen minimálnímu zlepšení neurologického nálezu [16,17]. TPE zahrnuje použití centrifugy k separaci buněčných elementů z plazmy pacienta. Tyto jsou pak pacientovi vráceny a plazma je nahrazena roztokem se sérovým albuminem. TPE slouží k odstranění plazmatických komponent zavzatých do kaskády poškozujícího zánětu CNS a jejím cílem je potlačit tuto zánětlivou aktivitu v CNS. Obvyklé množství odstraněné plazmy při jedné TPE je u neurologických autoimunitních onemocnění obvykle 1,0–1,5 cirkulujícího plazmatického objemu [6]. První studie, která měla ukázat benefit TPE u malého množství pacientů s NMO v roce 1999, naznačila, že tato procedura je bezpečná a efektivní [18]. I další studie od té doby ukázaly, že TPE v návaznosti na vysoké dávky kortikoidů měly větší efekt na dosažení zlepšení neurologického nálezu na úroveň před relapsem než kortikoidy samotné [19]. Obvyklý je počet 5–7 cyklů TPE prováděných obden [20]. TPE se ukázala být efektivní v léčbě relapsů jak u séropozitivních, tak i séronegativních pacientů s NMO/NMOSD [21,22]. Časné zahájení TPE bývá asociováno s lepším klinickým výsledkem léčby [23–25]. Pokud je u pacienta známo, že byl dobrý respondér na léčbu TPE při předchozích relapsech, a ten současný je těžký, může být TPE použita i jako metoda první volby [20], případně již od počátku léčby může být aplikována střídavě s vysokými dávkami kortikoidů, např. u těžkých myelitid [26,27]. Tato léčebná kombinace v práci Abbouda et al [26] znamenala u 65 % pacientů zlepšení nebo stabilizaci neurologického nálezu po relapsu, zatímco k témuž došlo jen u 35 % pacientů, kteří byli léčeni pouze kortikoidy.

Imunoadsorpce

Jako první krok je u této metody podobně jako u TPE separována plazma. Plazmatická frakce pak prochází imunoadsorpčním přístrojem, kde dochází k odstranění různých částí plazmy vč. imunoglobulinů a složek komplementu, zatímco albumin a koagulační faktory zůstávají zachovány a jsou reinfundovány zpět do cirkulace pacienta. Kleiter et al [27] ve své práci srovnávali účinnost TPE a IA u pacientů s akutními relapsy NMOSD. I když ve skupině pacientů léčených IA nebyli nalezeni žádní non-respondéři na léčbu, a tedy u všech pacientů byla IA efektivní, celkově nebyl zjištěn významný rozdíl v klinickém výsledku léčby u pacientů léčených TPE nebo IA. Významně lepších terapeutických výsledků však bylo dosaženo, pokud byla aferetická metoda použita jako lék první volby a zahájena do 2 dnů od počátku relapsu. Lépe také z léčby profitovali pacienti séropozitivní na AQP4-IgG. IA je v současné klinické praxi obecně používána méně často než TPE, lze ji zvážit zejména u nemocných, kteří na TPE vyvinuli v minulosti hypersenzitivní reakce.

Lymfocytární aferéza

Tato metoda, která neodstraňuje z krve plazmu, ale pouze lymfocyty, byla ojediněle s dobrým efektem aplikována u AQP4-IgG-neg NMO pacienta s relapsem, který nereagoval na léčbu metylprednisolonem a intravenózními imunoglobuliny (IVIg) [28].

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny mají mnohočetné účinky na složky imunitního systému a jsou úspěšně využívány u celé řady nejen autoimunitních neurologických onemocnění. Jejich role v léčbě zánětlivých onemocnění CNS je však daleko méně zřejmá. Zkušenosti s léčbou relapsu NMOSD IVIg jsou dosud malé a rovněž dávkování není zcela jasné. Většinou vychází z léčby autoimunitních onemocnění periferního nervového systému, tedy z dávky 0,4 g/kg/d i.v. v 5 po sobě jdoucích dnech. Z 10 pacientů s NMO/NMOSD léčených IVIg, kteří nezareagovali na léčbu relapsu kortikoidy ani TPE, měla pozitivní efekt polovina z nich [29]. Léčbu IVIg lze alternativně zvážit u dětí nebo také jako metodu další volby, pokud z různých důvodů nejsou možné jiné terapeutické postupy.

Cytoablativní léčba

Tuto možnost lze zvolit jako metodu třetí volby v případě neefektivity kortikoidů a aferetických metod, zejména připadá v úvahu léčba cyklofosfamidem i.v. v dávce 800 mg/m^2 1× měsíčně celkem 3× [4]. I když

proLékaře.cz | 10.5.2024

rozsáhlejší zkušenosti s léčbou cyklofosfamidem u NMO/NMOSD dosud chybí, existují určité práce dokládající jeho pozitivní efekt u refrakterních relapsů NMOSD, byť na malých skupinách pacientů [30,31]. Nevýhodou jeho použití může být nutnost dodržení bezpečné periody mezi jeho podáním (zejména v případě rozvoje leukopenií a dalších komplikací) a zahájením další (chronické) terapie.

Nové nadějné možnosti léčby akutního relapsu NMO/NMOSD

V poslední době probíhají klinické studie s některými novými léčivy s vysoce specifickým účinkem, která se ukazují být bezpečná a účinná v léčbě akutního relapsu NMO/NMOSD. Výsledky pokročilejších fází těchto studií však teprve očekáváme, a tudíž tyto léky zatím není možno běžně používat v klinické praxi.

Inhibice komplementu

Poškození CNS u NMOSD je zčásti zprostředkováno komplementovým systémem počínaje navázáním protilátky na cílový antigen a konče procesem formování membránu atakujícího komplexu [32,33]. Z recentních klinických studií testujících léky, zasahující do patogeneze akutního relapsu NMOSD, prokázal nadějné výsledky inhibitor klasické kaskády komplementu, inhibitor C1-esterázy. Tento lék u 9 z 10 pacientů dokázal po relapsu retrobulbární neuritidy nebo transverzální myelitidy v rámci AQP4-IgGpoz-NMO/NMOSD zlepšit neurologický deficit na úroveň před relapsem [34].

Bevacizumab

Tato rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka podtřídy IgG1 se váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor; VEGF) a inhibuje jeho interakce na povrchu endoteliálních buněk. Důvodem pro studium této látky jako potenciálního kandidáta pro léčbu akutního relapsu NMO/NMOSD je to, že tato protilátka zlepšuje integritu hematoencefalické bariéry v místě jejího narušení u pacientů s tumorem mozku [35]. VEGF zhoršuje poruchu hematoencefalické bariéry u zánětlivých onemocnění CNS u myší [36]. Otevřená fáze 1-b klinické studie hodnotila bezpečnost podání bevacizumabu v jednorázové dávce 10 mg/kg intravenózně jako add-on terapie k vysokodávkovanému metylprednisolonu i.v. u 10 pacientů s relapsem NMOSD. Vyskytla se pouze jedna závažná nežádoucí příhoda, která nebyla dávána do souvislosti s medikací bevacizumabem. Žádný ze sledovaných 10 pacientů nepotřeboval eskalaci terapie relapsu na eliminační metodu [37].

Antigranulocytární terapie

Poškození astrocytů zprostředkované protilátkami a aktivace a akumulace granulocytů vč. neutrofilů a eozinofilů hraje důležitou roli v patogenezi NMO/NMOSD lézí. Inhibitor elastázy neutrofilů sivelestat ovlivňuje migraci neutrofilů a fagocytózu. Elastáza neutrofilů bývá v séru pacientů s NMO/NMOSD zvýšena a její inhibice snižovala protilátkově závislou cytotoxicitu u myšího modelu experimentální autoimunitní encefalomyelitidy [38,39]. Z těchto důvodů byl sivelestat testován jako potenciální lék pro ataku NMO/NMOSD. I když fáze klinických studií I a II s touto látkou byly z různých důvodů pozastaveny, sivelestat je stále považován za slibnou terapeutickou možnost cílenou na granulocyty. Alfa-1-antitrypsin je inhibitor proteáz, který chrání plicní tkáň před proteolytickým postižením inhibicí elastázy neutrofilů. Kromě toho moduluje zánětlivou odpověď, redukuje prozánětlivé cytokiny a blokuje degranulaci a migraci leukocytů. Alfa-1-antitrypsin má potenciální terapeutický efekt na akutní relapsy NMO/NMOSD a je v současné době testován v klinických studiích [40].

Antihistaminika

Eozinofily zvyšují za přítomnosti komplementu buňkami zprostředkovanou a na komplementu závislou cytotoxicitu u myších modelů NMO. Cetirizin, antihistaminikum druhé generace, má stabilizační účinek na eozinofily. Může redukovat cytotoxicitu závislou na protilátkách/eozinofilech a zmenšovat tak NMO léze [41]. Proto se předpokládá, že by cetirizin mohl v budoucnu být jednou z možností akutní léčby NMO/NMOSD [40].

Terapie deplecí B-lymfocytů

Tato léčiva (např. rituximab, inebilizumab) se využívají v prevenci atak v rámci chronické léčby NMOSD. Lékem testovaným pro akutní léčbu NMOSD je z této skupiny ublituximab, anti CD20 monoklonální protilátka [40].

Diskuze

K léčbě relapsů NMOSD je nutno přistupovat velmi aktivně, protože maximum akumulace neurologické disability se u těchto pacientů děje právě během atak. Rozsáhlá studie, která hodnotila 871 relapsů u 185 pacientů s NMO/NMOSD na základě dat z registru NEMOS, poukazuje na obecně velmi špatný outcome jednotlivých relapsů, a to i přesto, že většina z nich byla léčena [42]. Pouze 21,6 % relapsů v tomto pozorování dosáhlo návratu neurologického nálezu na stav před atakou. U 6 % pacientů nebylo dosaženo vůbec žádného zlepšení. Za obecný faktor naznačující horší prognózu ataky byl považován výskyt myelitidy nebo oboustranné retrobulbární neuritidy. Při výběru terapeutických možností musíme brát v úvahu tíži relapsu, efekt jednotlivých léčebných postupů na předchozí relapsy daného pacienta, faktory související s tolerabilitou jednotlivých léčebných postupů a případné komorbidity, které ji mohou ovlivňovat, a v neposlední řadě také dostupnost příslušných léčebných postupů jak ze strany pacienta, tak i zdravotnického zařízení. Lékem první volby je zpravidla metylprednisolon v dávce 3–5 g i.v. na ataku. Pokud tato dávka nevede k uspokojivému zlepšení neurologického deficitu, je vhodné přistoupit k eskalaci terapie relapsu s využitím eliminačních metod (TPE, IA), přičemž práh eskalace by měl být nízký. Celá řada nemocných s NMOSD, jejichž relaps neměl dostatečnou odpověď na kortikoidy, se dále podstatně zlepšila právě po provedení eliminačních metod [42]. Pokud TPE nebo IA nejsou dostupné, nebo je pacient v minulosti špatně toleroval, je možno s odstupem 2–4 týdnů zopakovat kúru metylprednisolonu až do dávky 5 × 2 g i.v. při adekvátním sledování bezpečnostních parametrů této léčby. U těžkých relapsů, případně relapsů, jejichž klinická manifestace naznačuje horší prognózu, je možno jako lék první volby zvolit eliminační metodu (zvláště pokud byla pacientem v minulosti dobře tolerována a byl po ní patrný dobrý efekt) s 5–7 procedurami obvykle obden. Je možné současně ve dny, kdy pacient nemá eliminační proceduru, vždy podat 1 g metylprednisolonu i.v. Tento souběh obou postupů může významně zvýšit celkovou efektivitu léčby [26]. Pokud ani po kortikoidech a eliminačních metodách nedochází ke zlepšení neurologického deficitu, lze zvážit podání cyklofosfamidu [4]. Efektivita IVIg u relapsů NMO/NMOSD není v současné době jasně prokazatelná na větším množství pacientů, lze je ale alternativně použít v případě nedostatečného efektu předchozích léčebných postupů nebo při jejich intoleranci či nedostupnosti, popřípadě u dětí. Za obvyklou je považována dávka 0,4 g/kg/den v 5 po sobě jdoucích dnech. Použití nových

proLékaře.cz | 10.5.2024

léků testovaných pro léčbu akutního relapsu NMOSD, jejichž účinek je vysoce specifický, je v současné době pouze experimentální. Teprve čas ukáže, které z nich zaujmou pozici standardně používaného léku v této indikaci.

Závěr

Je třeba zdůraznit, že důsledná léčba relapsů NMO/NMOSD je společně s jejich prevencí nedílnou součástí péče o nemocné s touto nemocí, která může významně ovlivnit celkovou prognózu nemocného.

Literatura

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O_Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic_s syndrome). Neurology 1999; 53(5): 1107–1114. doi: 10.1212/wnl.53.5.1107.

2. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. Neurology 2003; 60(5): 848–853. doi: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c.

3. Sellner J, Boggild M, Clanet M et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010; 17(8): 1019–1032. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.

4. Nytrová P, Horáková D. Neuromyelitis optica. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(2): 130–137. doi: 10.14735/amcsnn2015130

5. McCreary M, Mealy MA, Wingerchuk DM et al. Updated diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder: Similar outcomes of previously separate cohorts. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018; 4(4): 205521731881592. doi: 10.1177/2055217318815925.

6. Kimbrough JD, Fujihara K, Jacob A et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. Mult Scler Relat Disord 2012; 1(4): 180–187. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002.

7. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spektrum disorders – an update. Autoimmun Rev 2018; 17(3): 195–200. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001.

8. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. Neurology 2009; 73(12): 949–953. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be.

9. Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. Mult Scler 2007; 13(1): 128–132. doi: 10.1177/1352458506071174.

10. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(4): e131. doi: 10.1212/NXI.0000000000000131

11. Narayan R, Simpson A, Fritsche K et al. MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord 2018; 25: 66–72. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.025.

12. Matic G, Bosch T, Ramlow W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoadsorption. Ther Apher 2001; 5(5): 394–403. doi: 10.1046/j.1526-0968.2001.00370.x.

13. Staudt A, Dorr M, Staudt Y et al. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption. Am Heart J 2005; 150(4): 729–736. doi: 10.1016/j.ahj.2004.11.002.

14. Baggi F, Ubiali F, Nava S et al. Effect of IgG immunoadsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients. J Neuroimmunol 2008; 201–202: 104–110. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.026.

15. Bulut D, Creutzenberg G, Mugge A. The number of regulatory T cells correlat es with hemodynamic improvement in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy after immunoadsorption therapy. Scand J Immunol 2013; 77(1): 54–61. doi: 10.1111/sji.12000.

16. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. Curr Treat Options Neurol 2016; 18(1): 2. doi: 10.1007/s11940-015-0387-9

17. Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler 2009; 15(4): 487–492. doi: 10.1177/1352458508100837.

18. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46(6): 878–886. doi: 10.1002/1531-8249(199912)46: 6<878: : aid-ana10>3.0.co;2-q.

19. Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. Mult Scler 2016; 22(2): 185–192. doi: 10.1177/1352458515581438.

20. Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261(1): 1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.

21. Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler 2009; 15: 487–492

22. Magan˜a SM, Keegan BM, Weinshenker BG et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous systém inflammatory demyelination. Arch Neurol 2011; 68(7): 870–878. doi: 10.1001/archneurol.2011.34.

23. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. Mult Scler Int 2012; 2012: 787630. doi: 10.1155/2012/787630.

24. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46(6): 878–886. doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q.

25. Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S et al. Plasma Exchange for neuromyelitis optica with aquaporin-4 antibody. Neurology 2009; 72: A187

26. Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. Mult Scler 2016; 22(2): 185–192. doi: 10.1177/1352458515581438.

27. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5(6): e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504.

28. Nozaki I, Hamaguchi T, Komai K et al. Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(9): 1094–1095. doi: 10.1136/jnnp.2005.086306.

29. Elsone L, Panicker J, Mutch K et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. Mult Scler 2014; 20(4): 501–504. doi: 10.1177/1352458513495938.

30. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C et al. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. Neurology 2007; 68(19): 1614–1617. doi: 10.1212/01.wnl.0000260970.63493.c8.

31. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. Intern Med 2013; 52(9): 969–972. doi: 10.2169/internalmedicine.52.7885

32. Jones MV, Fox-Talbot K, Levy M. Evidence for classic complement activity in neuromyelitis optica. Clin Neuropathol 2014; 33(3): 251–252. doi: 10.5414/NP300697.

33. Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol 2014; 274(1–2): 185–191. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001.

34. Levy M, Mealy MA. Purified human C1-esterase inhibitor is safe in acute relapses of neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2014; 1(1): e5. doi: 10.1212/NXI.0000000000000005.

35. Thompson EM, Frenkel EP, Neuwelt EA. The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas. Neurology 2011; 76(1): 87–93. doi: 10.1212/WNL.0b013e318204a3af.

36. Argaw AT, Asp L, Zhang J et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. J Clin Invest 2012; 122(7): 2454–2468. doi: 10.1172/JCI60842.

37. Mealy MA, Shin K, John G et al. Bevacizumab is safe in acute relapses of neuromyelitis optica. Clin Exp Neuroimmunol 2015; 6(4): 413–418. doi: 10.1111/cen3.12239.

38. Herges K, de Jong BA, Kolkowitz I et al. Protective effectof an elastase inhibition in a neuromyelitis optica-likedisease driven by a peptide of myelin oligodendroglial glycoprotein. Mult Scler 2012; 18(4): 398–408. doi: 10.1177/1352458512440060.

39. Saadoun S, Waters P, MacDonald C et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immu-noglobulin G-induced damage in mouse brain. Ann Neurol 2012; 71(3): 323–333. doi: 10.1002/ana.22686.

40. Araki M, Yamamura T. Neuromyelitis optica spectrum disorders: emerging therapies. Clin Exp Neuroimmunol 2017; 8(2): 107–116. doi: 10.1111/cen3.12394

41. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mecha-nisms and therapeutics in neuromyelitis optica. J ClinInvest 2013; 123(5): 2306–2316. doi: 10.1172/JCI67554.

42. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Ann Neurol 2016; 79(2): 206–216. doi: 10.1002/ana.24554.