

循证指南更新：血浆置换在神经系统疾病的应用 美国神经病学学会治疗和技术评估小组委员会报告

Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders

Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology

I. Cortese, MD
V. Chaudhry, MD
Y.T. Go, MD, PhD
F. Cantor, MD
D.R. Cornblath, MD
A. Rae-Grant, MD

Address correspondence to
American Academy of Neurology,
1080 Montreal Avenue, St. Paul,
MN 55116
guidelines@aan.com

摘要

目的：重新评价血浆置换在神经系统疾病治疗中的作用。

方法：我们对1995年至2009年9月相关文献进行了评估。由于自1996年美国神经病学学会发表评估报告后，对证据分级的定义已进行了修订，因此我们对1996年评估报告中引用的证据进行了重新回顾和分类。

结果与建议：在重症急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)的治疗中和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病短期治疗，血浆置换确定是有效的(I类研究，证据水平A级)。对于慢性或继发性进展型多发性硬化(MS)的治疗，血浆置换被证实是无效的(II类研究，证据水平A级)。至少1项I类或2项II类研究支持，对于轻度AIDP/GBS，血浆置换可能是有效的并且应该考虑使用，并可作为激素抵抗的复发缓解型的多发性硬化及免疫球蛋白A或免疫球蛋白G相关周围神经病的二线治疗(证据水平B级)。基于一项I类研究，对于免疫球蛋白M相关的神经病变的治疗，血浆置换可能无效，不应考虑作为该病的治疗(证据水平B级)。对于急性暴发性中枢神经系统脱髓鞘性疾病的处理，血浆可能是有效的，并可以考虑作为该病的治疗(证据水平C级)。没有足够的证据支持或驳斥血浆置换在重症肌无力、与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍及舞蹈病治疗中的应用(III类研究，证据水平U)。

NEUROLOGY 2011;76:294-300 何延波译；秦朝晖校

词汇表

AAN=美国神经病学学会；ADEM=急性播散性脑脊髓炎；AIDP=急性炎症性脱髓鞘性神经病；CI=置信区间；CIDP=慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病；CMAP=复合肌肉动作电位；GBS=吉兰-巴雷综合征；IgA=免疫球蛋白A；IgG=免疫球蛋白G；IgM=免疫球蛋白M；IVIg=静脉注射免疫球蛋白；MG=重症肌无力；MGUS=病因不明单克隆γ球蛋白病；MS=多发性硬化；NDS=神经病残疾量表；NMO=视神经脊髓炎；OCD=强迫症；PANDAS=与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍；TM=横贯性脊髓炎；TTA=治疗和技术评估

血浆置换，也称为治疗性血浆交换，是一个涉及到血液分离、血浆(典型是指供体血浆或白蛋白溶液)交换、并将其他成分返回(主要是红细胞)到患者体内的过程。自从引入连续流体机制，血浆置换的机制一直未变。本指南总结了血浆置换在神经系统疾病治疗中应用的证据并更新了1996年发表的旧的美国神经病学学会(AAN)评估方法，从而为临床实践指南发展进行方法学更新。

分析过程的描述

美国神经病学学会的治疗及技术评估小组委员会(TTA)委任一批小组成员参与了该评价，这主要基于他们对现描述的神经系统疾病的专业知识有丰富的经验，且熟悉相关指南程序，

From the National Institutes of Health (I.C., F.C.), Bethesda, Johns Hopkins University School of Medicine (V.C., D.R.C.), Baltimore, MD; Stanford University School of Medicine (Y.T.S.), Palo Alto, CA; and Cleveland Clinic (A.R.-G.), Cleveland, OH.
Appendices e-1-e-4 and table e-1 are available on the Neurology Web site at www.neurology.org.

Approved by the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee on February 6, 2010, by the Practice Committee on June 28, 2010, and by the AAN Board of Directors on October 18, 2010.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

疾病	结论	质量
急性炎症脱髓鞘性多发性神经病/吉兰-巴雷综合征	证实有效	I类研究
慢性炎症脱髓鞘性神经病 短期治疗	证实有效	I类研究
意义不明的单克隆免疫球蛋白病相关的多发性神经		
免疫球蛋白A和免疫球蛋白G	可能有效	I类研究
免疫球蛋白M	可能无效	I类研究
重症肌无力		
术前准备	证据不足	III类研究
危象治疗	证据不足	III类研究
CNS爆发性脱髓鞘疾病	可能有效	II类研究
慢性或进展型多发性硬化	证实无效	I类研究
复发型多发性硬化	可能有效	I类研究
小舞蹈病	证据不足	III类研究
PANDAS中链球菌和轴的急性发作	证据不足	III类研究

缩略词: PANDAS=与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍

或两者兼而有之。在 MEDLINE, Cochrane, 科学网络及文摘数据库, 限定年从 1995 年至 2009 年 9 月, 使用术语“血浆”和“神经系统疾病(爆发性)”以及采用血浆置换、血浆交换、免疫吸附及双重过滤血浆置换为关键词和索引词进行了检索。检索仅限于在人类的报告和可提供英文摘要的文章。我们使用标准检索程序和恰当的副标题进行检索。

我们最初的检索取得了 2263 条相关文献。通过浏览摘要, 纳入报告了人类中对照临床实验结果的文献, 重新提炼出文章的条目。我们共获得 59 篇与指南相关的文章, 并对其进行了整篇文章的回顾(表 e-1 在 www.neurology.org)。证据的分级是根据美国神经病学会对治疗学文章的分类标准进行的(附录 E-1), 且将建议与证据强度相结合(附录 e-2)。结论和证据强度总结列于表 1。此外, 由于对 1996 年以来证据分类的定义修改, 对引用在前 AAN 评估报告中^[1]的证据进行了重新评价和重新分类。

证据分析

急性炎症脱髓鞘性多发性神经病/吉兰-巴雷综合征

正如原 TTA 的血浆置换评估所述, 1985 和 1995 年之间 3 项随机对照试验表明血浆置换治疗可以改善重症急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)患者的症状^[2-4]。1995 年后, 法国合作组报道了另一项随机对照试验^[5]。尽管这些研究

没有采用主要研究人员的盲法结果评估, 其中 3 项研究采用了功能量表来评估患者的行走能力^[3-5]。这一结果被认为是客观的且不易受预期偏倚的影响。因此, 这些研究被认为是一项 I 类研究。

由前 TTA 的评估^[1,4]报道的早期 I 类研究仅限于严重患者的参与, 即疾病的严重程度足以阻止患者独立行走。自那以后, 法国协作组报道了 556 例急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)的治疗并根据疾病的严重程度进行分层^[5]。轻度组(共 91 例)能够非辅助下站立或行走 5 米, 中度组(共 304 例)患者无辅助下无法站立, 重度组(共 161 例)需要机械通气。分层随机组如下: 观察组与 2 次血浆置换(轻度)对照, 2 次与 4 次血浆置换(中度)对照和 4 次与 6 次血浆置换(重度)对照。对于轻症患者来讲, 主要观察指标是运动恢复时间, 运动恢复定义为肌肉功能评分至少 2 项改善或 1 项改善并烦神经功能改善或涉及躯干或呼吸功能改善。对于中度和重度患者而言, 将协助下行走的恢复时间作为主要观察指标。每次操作均以血浆胶体置换 1.5 倍的血浆容量。结果血浆置换改善了所有组的观察指标。这项研究还讨论了各组血浆置换次数的最佳数目。对于轻度组而言, 2 次比没有好($P=0.0002$), 与对照组相比, 血浆置换可以增加两倍的运动恢复可能性(95% 可信区间 [CI] 为 1.4-3.7, $P=0.001$)。在中度组, 4 次比 2 次好($P=0.04$), 运动恢复相对可能性为 1.2(95% CI 0.95-1.6; $P=0.11$)。在重症组, 对于任何观察终点而言, 6 次并不比 4 次好。恢复至辅助下行走能力的相对可能性也没有什么差异(95% CI 0.6-1.4, $P=0.89$)^[5]。

结论 根据 I 类研究一致的结论, 血浆置换确定作为重度急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)患者(严重到足以损害独立行走的能力或严重到需要机械通气)的有效治疗。对于行走能力保留的较轻的急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)的患者, 基于单一 I 类研究, 血浆置换术可能是有效的。

建议 对于重度(损害独立行走或需要机械通气)急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)的患者, 应

给予血浆置换治疗(证据水平A级)。血浆置换应考虑作为较轻型的急性炎性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)患者的治疗(证据水平B级)。

临床方面 静脉注射免疫球蛋白(TVIG)是一种急性炎性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)/吉兰-巴雷综合征(GBS)的替代疗法。没有充分的证据证明其疗效优于其他疗法^[6-9]。

慢性炎症性脱髓鞘性神经病

1995年前有1项I类双盲、随机、安慰剂对照试验,研究血浆置换对慢性炎症性脱髓鞘性神经病(CIDP)的有效性^[10]。在这项研究中,34例CIDP患者随机接受血浆置换或假性治疗;29例患者完成试验。在血浆置换组,神经病变残疾程度评分(NDS)有所改善($P=0.025$),但这种改善一般在治疗停止后的10-14天开始消退。

自原关于血浆置换TTA发表后,又一项目I类随机、安慰剂对照、双盲、交叉研究已经进行。在这项研究中,18例CIDP(慢性进行性的和复发性CIDP患者数目相同)患者随机接受血浆置换术或假性治疗^[11]。主要评定指标包括NDS、临床分级、握力测量和电生理检查。3名患者被排除(1例静脉通路失败,1例中风,1例假治疗失访但未说明理由)。与对照组相比,应用血浆置换组中,12例患者的临床及电生理指标得到改善(80%),($NDS, P<0.001$;临床分级, $P<0.001$;握力, $P<0.003$;近端复合肌肉动作电位[CMAP的] [mv], $P<0.01$;远端CMAP[mV], $P<0.06$;运动神经传导速度[ms], $P<0.006$;远端运动潜伏期[ms], $P<0.01$)。15例患者中(66%)8例出现症状反弹恶化(66%)。其中7例发生在最后一次血浆置换治疗的7-14天内,而1例患者的恶化发生在最后一次治疗后的5周。开盲血浆置换的所有患者症状均有改善,虽然5例患者需要用强的松、环磷酰胺长期免疫抑制治疗,或同时使用两者6个月或以上(由作者未进一步说明具体持续时间)^[11]。

结论 基于2项I类研究所示,血浆置换对CIDP的短期治疗被证实有效;这2项研究获益作用并不具有持续性,且在最后一次血浆置换治疗的1-5周开始恶化。

建议 血浆置换应提供作为CIDP患者的短期治疗(证据水平A级)。

临床方面 类固醇激素、静脉注射免疫球蛋白以及免疫抑制剂也可用于CIDP的治疗^[12,13]。

免疫异常神经病变

正如先前评估所列,1项I类研究显示,血浆置换对于与免疫球蛋白A(IgA抗体)和免疫球蛋白G(IgG抗体)等意义不明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)相关的多发神经病治疗有效。而同样的研究发现对于免疫球蛋白M(IgM)相关的MGUS的多发神经病的治疗未获显著益处^[14]。自1995年以来,有一项44例IgM单克隆免疫球蛋白相关的多发神经病的随机试验,这是III类研究,该研究将血浆置换与苯丁酸氮芥联合治疗和苯丁酸氮芥单独治疗进行疗效比较,结果显示血浆置换并没有任何获益^[15]。

结论 根据1项I类研究,血浆置换可能对IgA和IgG-MGUS相关的多发神经病有效。根据1项III类研究,血浆置换可能对IgM-MGUS相关的多发神经病无效。

建议 血浆置换应考虑作为与IgA和IgG MGUS相关的神经病变的治疗(证据水平B级)。血浆置换不应被作为与IgM MGUS相关的神经病变的治疗(证据水平B级)。

重症肌无力

正像原始评估所报道那样,目前仍然没有血浆置换对重症肌无力(MG)治疗的随机安慰剂对照的临床试验。一项非随机III类临床试验在9例患者中比较了血浆置换与吡啶斯的明的疗效。这项研究发现,在血浆置换治疗组,呼吸指标有所改善,包括功能残气量和残气量的下降,和一秒用力呼气量、最大吸气压力及最大呼气压力的增加($P<0.05$)^[16]。

一项回顾性的III类的研究,比较了19例患者行胸腺切除前应用单次血浆置换治疗和32例仅接受胸腺切除术治疗的疗效。研究发现,应用血浆置换治疗的患者在随后的一个月里($P=0.0724$)和一年里($P=0.049$),较少发生危象,在手术后的5-7年里有更大的缓解率^[17]。

结论 没有足够的数据来评价血浆置换在治疗肌无力危象或重症肌无力术前治疗的应用。

建议 由于缺乏具有盲法结果的随机对照研究, 没有足够的证据支持或反驳血浆置换在肌无力危象(证据水平U)或重症肌无力术前临床治疗中疗效(证据水平U)。

临床方面 尽管事实是血浆置换在肌无力危象和重症肌无力术前治疗的应用为水平U建议, 但血浆置换却在许多医学中心中应用在有这种治疗指征的患者中。

中枢神经系统脱髓鞘疾病

在前TTA的报告中, 一项研究调查了血浆置换在中枢神经系统脱髓鞘疾病急性发作期治疗中的作用。这项I类的随机、假性对照、双盲研究^[10], 调查了血浆置换作为在慢性进行性多发性硬化急性加重期的辅助治疗的疗效, 结果发现未获益。然而在分组分析中, 在复发型MS加重期的确有更快的症状改善, 且相比于对照组, 症状改善可维持1个月($P<0.04$)。

自上前TTA的报告后, 出现了另外一项II类随机、双盲、假性治疗对照试验, 该项试验包含了22例患者, 这些患者具有中枢神经系统脱髓鞘急性严重发作, 且经过至少5天大剂量皮质类固醇激素治疗后, 症状未得到改善^[19]。纳入该试验的患者, 包括如果临床确诊或实验室支持的MS患者或如果有中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病(必要时经活检证实)的患者并且具有急性神经功能障碍, 这些功能障碍影响意识、语言和脑干功能或脊髓功能并一个或更多靶向的神经功能缺损(昏迷, 失语, 急性严重的认知功能障碍, 偏瘫, 截瘫或四肢瘫痪)。虽然入选标准是明确的, 但很广泛, 包括炎症条件下的一系列异质性疾病, 且可能具有不同的潜在的致病机制。出于这个原因, 本研究被认为是II类研究而不是I类研究。总体而言, 该研究包括12例MS, 4例横贯性脊髓炎(TM), 1例急性播散性脑脊髓炎(ADEM), 1例Marburg变异, 2例视神经脊髓炎(NMO), 1例复发性脊髓炎, 1例局灶性脑脱髓鞘病。主要观察指标由2位互不知情的神经病学专家(A和B)在标准化的临床神经功能缺损量表变化基础上进行评估。经治疗的患者表现出42.1%的缓解率, 而对照组只有5.9%(根据神经学家A的数据 $P=0.032$ 和根据神经学家B的数据 $P=0.011$)。

在本次TTA报告前, 已发表的3项I类研究和1项II类研究显示, 血浆置换在慢性进行性MS的治疗中未获益处^[18,20-22]。自上次TTA的报告后, 另一项II类研究应用硫唑嘌呤和血浆置换对11例继发进展型多发性硬化患者进行治疗(8例患者完成了试验), 结果发现血浆置换并没有改善预后^[23]。

结论 基于1项I类研究, 血浆置换作为辅助治疗, 很有可能对复发缓解型多发性硬化病情加重期有效。依据1项II类研究, 血浆置换对急性暴发性中枢神经系统脱髓鞘疾病治疗可能有效(包括多发性硬化, 急性播散性脑脊髓炎, 视神经脊髓炎和横贯性脊髓炎), 这些疾病对大剂量皮质类固醇治疗无反应。由于这项研究包括脱髓鞘疾病的患者群, 它不可能确定血浆置换是否在不同脱髓鞘疾病患者中的有效程度。依据1项连贯性的I类研究, 对于慢性进行性或继发进展型多发性硬化治疗, 血浆置换被确定是无效的(请注意, 慢性进行性多发性硬化这个术语不再使用, 但以往的患者包括现在所描述的原发性进展型和继发进展型多发性硬化)。

建议 血浆置换应考虑作为复发型的MS病情加重期的辅助治疗(证据水平B级)。血浆置换可以考虑作为对大剂量皮质类固醇治疗无反应的暴发性中枢神经系统脱髓鞘疾病治疗(证据水平C级)。血浆置换不应作为慢性进行性或继发进展型多发性硬化的治疗(证据水平A级)。

临床方面 在多发性硬化的治疗选择上, 尚没有血浆置换与其他治疗方法的疗效比较研究。

与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍

与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍(PANDAS)的定义为, 在青春前期儿童中抽搐的突然发作或加重或强迫性精神障碍(OCD), 该病认为是由一组A型 β 溶血性链球菌感染触发, 但将该综合征作为一种疾病在医学界仍有争议^[24,25]。30名儿童纳入到一项随机对照试验研究, 在对严重的由感染引发的强迫症或抽动障碍(PANDAS)恶化的治疗中, 比较血浆置换、静脉注射免疫球蛋白或安慰剂的有效性。研究者对于哪些患者应用血浆置换并没有采取盲法, 因此这

项研究是 III 类研究。研究结果表明, 与安慰剂相比, 应用血浆置换治疗 1 个月时, 患者在强迫症 (58%, $P < 0.006$)、焦虑 (47%, $P < 0.001$)、整体功能 (35%, $P < 0.0009$) 和抽搐 (49%, $P < 0.005$) 症状得到改善, 且这些疗效维持到治疗后 1 年^[28]。

结论 没有足够的数据来确定血浆置换对 PANDAS 综合症中强迫症和抽搐急性发作治疗的有效性 (一项 III 类研究)。

建议 没有足够的证据支持或反驳血浆置换在 PANDAS 综合症中强迫症和抽搐急性发作治疗中的应用 (证据水平 U)。

小舞蹈病

在 1 项随机对照研究中, 18 例小舞蹈病儿童接受了血浆置换, 静脉注射免疫球蛋白或泼尼松治疗^[27]。研究者没有对哪个患者进行血浆置换采用盲法, 因此这项研究属于 III 类研究。主要观察指标是评价舞蹈病的严重性, 通过 6 项舞蹈病严重程度评分和执行选择性日常活动能力评定。所有组对治疗均有缓解, 且在 1 个月随访时, 所有肢体的舞蹈病严重性平均得分仍显示有 48% 的改善, 但没有哪种治疗显示出优越性。尽管这种改善不显著, 这项研究可能没有充分的证据来检验治疗组之间有有意义的差别。

结论 没有足够的数据来确定血浆置换对小舞蹈病治疗的疗效 (1 项 III 类研究)。

建议 没有足够的证据支持或反驳血浆置换在小舞蹈病治疗中的应用 (证据水平 U)。

对未来研究的建议

1、对所有证据表明, 最佳的血浆交换方案仍需在未来的研究中得以确定 (血浆置换的次数与置换的容量)。

2、在较轻的急性炎性脱髓鞘性多发性神经病 (AIDP)/ 吉兰 - 巴雷综合征 (GBS) (行走能力保留) 中, 以及在初始治疗有反应而后复发或对初始治疗无反应的 AIDP/GBS 患者, 血浆置换的作用仍有待于进一步确定。

3、在 CIDP 的长期治疗中, 血浆置换的作用仍有待于阐述。

4、阐述获益持续时间的充分有力的研究, 需要证实血浆置换在与 IgA 或 IgG 免疫球蛋白相关的神经病变的治疗作用, 并阐述对与 IgM 免疫球蛋白相关病变的作用。再者, 在

将来的研究中, 需要区分脱髓鞘和轴索神经病, 以及区分存在抗 MAG 和无抗 MAG 的 IgM 相关神经病。

5、血浆置换在肌无力危象和重症肌无力术前中应用需要进一步的研究。

6、血浆置换在暴发性中枢神经系统脱髓鞘疾病 (对应用皮质类固醇激素一线治疗无反应) 的作用, 需要得到证实。单独的脱髓鞘疾病 (例如, 视神经脊髓炎, 多发性硬化, 横贯性脊髓炎) 应该在未来的研究分别阐述以证实血浆置换在他们各自治疗中的作用。

7、初步实验数据表明, 血浆置换有加快那他珠单抗清除和白细胞功能恢复中的作用^[28]。这种作用对使用那他珠单抗治疗的感染性疾病中是否能带来临床受益, 仍然有待确定。

DISCLOSURE

Dr. Conese reports no disclosures. Dr. Claudry serves on the editorial board of *Neurologist*, is an inventor on patent(s) re: Total Neuropathy Score (TNS)—a score for evaluating peripheral neuropathies, for which he receives technology royalties from Abbott, Johnson & Johnson, and sanofi-aventis; receives publishing royalties for *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. (McGraw Hill Companies, Inc., 2008), estimates that 40% of his clinical effort is spent on nerve conduction studies; has given expert testimony for the Department of Health and Human Services Vaccine Injury Compensation program; and receives research support from the Neuropathy Association, Nutricia, and Inamed Inc. Dr. So receives publishing royalties for *Occupational & Environmental Medicine* (Appleton & Lange, 2007), *Occupational & Environmental Medicine* (Appleton & Lange, 2007), and contributions to UpToDate; receives research support from the NIH (NIEHS, NINDS) and holds stock in Santaris, Inc. Dr. Cantor has received honoraria from Elsevier and research support from NINDS Intramural Research Funds. Dr. Cornblath has served on a scientific advisory board or as a consultant for Merck Serono, Sun Pharmaceutical Industries Ltd., DP Clinical, Inc., Genm Corporation, Schwarz Biosciences, Avigen, Inc., Pfizer Inc, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Abbott, Acorda Therapeutics Inc., Alexion Pharmaceuticals, Inc., Astellas Pharma Inc., Baxter International Inc., Biogenia Pharmaceuticals Inc., Bristol-Myers Squibb, Celix Incorporated, CSL Behring, Eisai Inc., Exelixis Inc., FoldRx Pharmaceuticals, Genzyme Corporation, Neryx Biopharmaceuticals, Inc., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Octapharma AG, Sangamo BioSciences, sanofi-aventis, and Talocris Biotherapeutics; is an inventor on patent(s) re: Total Neuropathy Score (TNS)—a score for evaluating peripheral neuropathies, for which he receives technology royalties from Abbott, Johnson & Johnson, and sanofi-aventis; receives publishing royalties for *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders* (Oxford University Press, 2001); and has given expert testimony, prepared affidavits, and acted as a witness or consult with regard to legal proceedings. Dr. Rao-Grant has received speaker honoraria from Biogen Idec, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., and EMD Serono, Inc.; receives publishing royalties for *Handbook of Multiple Sclerosis* (Springer Healthcare, 2010); and has served on the speakers' bureau for Biogen Idec.

参考文献

1. Assessment of plasmapheresis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:840-843.
2. Fakkila M, Kinnunen E, Haapanen E, Iivainen M. Guillain-Barre' syndrome: quantitative measurement of plasma exchange

- therapy. *Neurology* 1987;37:837.
3. Guillain-Barre' Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre' syndrome. *Neurology* 1985;35:1096.
 4. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre' Syndrome. Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barre' syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753-761.
 5. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre' Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre' syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298-306.
 6. van der Meche FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barre' Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre' syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
 7. Brill V, Ise WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre' syndrome. *Neurology* 1996;46:100-103.
 8. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre' Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre' syndrome. *Lancet* 1997;349:225-230.
 9. Nonuma T, Hamaguchi K, Hosokawa T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre' syndrome. *Neurol Ther* 2001;18:69-81.
 10. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461-465.
 11. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1055-1066.
 12. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-845.
 13. Hughes R, Benz S, Willison HJ, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
 14. Dyck PJ, Low PA, Wladyslawski AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991;325:1482-1486.
 15. Oksenbergler E, Chevret S, Leger JM, Louboutin JP, Basset A, Besset JC. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:243-247.
 16. Gezi P, Spinelli A, Marconi G, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax* 1995;50:1080-1086.
 17. Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:2-7.
 18. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression of acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143-1149.
 19. Weinschenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, et al. A trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-886.
 20. Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GI, Schnell D, Hoffmann RG. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 1985;35:312-319.
 21. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441-446.
 22. Gordon PA, Carroll DJ, Eches WS, et al. A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:39-44.
 23. Sorensen PS, Wanscher B, Szpirer W, et al. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity: a randomized single-masked cross-over pilot study. *Neurology* 1996;46:1620-1625.
 24. Swedo S, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004;113:907-911.
 25. Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 2004;113:883-886.
 26. Perlmuter S, Leiman S, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-1158.
 27. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Westen R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange or prednisone. *J Child Neurol* 2005;20:424-429.
 28. Khatri BO, Mas S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-409.