

# Immunmoduláns kezeléssel szerzett tapasztalatok és ajánlások sclerosis multiplexben

Csépány Tünde, Mezei Zsolt, Csiba László

Debreceni Egyetem OEC, Neurológiai Klinika

## Recomandările actuale de tratament pentru scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune cronică, autoimună a sistemului nervos, cea mai frecventă boală neurologică cu debut la adulți tineri, ducând de multe ori la handicap persistent. În prezent se cunosc 6 feluri de tratament imunosupresiv și imunomodulator cu eficiență dovedită în SM recurent remisivă și secundar progresivă. Imunomodulatoarele de primă linie (interferon beta și glatiramer acetat) scad cu cca. 30% rata recurențelor. Efectele lor secundare sunt relativ bine tolerate, profilul lor de siguranță este bună și pe termen lung. Totuși sunt ineficiente într-o treime din cauzurile bine selecționate și cu indicații corespunzătoare. Pentru cazurile rezistente la tratamentele imunomodulatoare (interferon beta sau glatiramer acetat) cu recurențe frecvente, cu agravarea simptomatologiei se poate alege tratamentul cu anticorp monoclonal uman (natalizumab) sau un agent imunosupresiv (mitoxantron). În această lucrare prezentăm recomandările de tratament în SM.

*Cuvinte cheie: scleroză multiplă (SM), IFNB: interferon beta, GA: glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone*

## Current clinical evidence for treating multiple sclerosis with disease modifying drugs

Multiple sclerosis (MS) represents the prototypic inflammatory autoimmune disorder of the central nervous system and is the most common cause of neurological disability in young adults. These days, the management of relapsing-remitting and relapsing secondary progressive MS by immunomodulatory or immunosuppressant treatment includes 6 drugs, which have proven to be clinically and paraclinically effective. Conventional first-line disease modifying therapy currently is interferon beta and glatiramer acetate, both have a modest effect by 30% reduction on relapses. They are safe and have well tolerated side effects on long term therapy but about one third of the patients have suboptimal response to treatment. Those patient, who have failed to respond to first-line therapies are suitable for second-line treatment options including natalizumab, a humanized monoclonal antibody or immunosuppressant mitoxantron. In this review we summarize current clinical evidence on using immunomodulatory drugs for treating patients with MS.

*Key words: multiple sclerosis (MS) - IFNB: interferon beta - GA: glatiramer acetate - natalizumab - mitoxantrone*

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 74-78

www.orvudert.ro

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer krónikus, progresszív, gyulladásos, autoimmun betegsége. A leggyakoribb fiatal felnőttkorban kezdődő ideggyógyászati megbetegedés, mely az esetek közel kétharmadában 10-15 év kórlefolyás után maradandó rokkantsághoz és idő előtti nyugdíjazáshoz vezet. A központi idegrendszeri myelin ellen kialakuló autoimmun gyulladás másodlagosan, az axon károsodását eredményezi, mely meghatározza a betegség prognózisát, és felelős a progresszív fázis kialakulásáért. A betegség kezdete az esetek 80-85%-ában relapszáló-remittáló, az aktív gyulladás következtében a tünetek hullámzanak. 10-15%-ban kezdettől – primer-progresszív, vagy hullámozó lefolyással induló, későbbiekben egyenletesen rosszabbodó szekunder-progresszív – formákat döntően a degeneratív károsodások jellemzik [9]. Az SM súlyosságát funkcionális értékelő skálák (Kiterjesztett Rokkantsági Skála, Expanded Disability Status Scale, EDSS) segítségével [25] és az exacerbációk előfordulásának gyakoriságával (exacerbációs ráta: egy betegcsoport egy év alatt jelentkező exacerbációjából számított, egy betegre eső átlagszám) és súlyosságával mérhetjük klinikailag [37].

## A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése

### 1. Első vonalban választható immunmoduláns szerek

A bizonyítások és ajánlások erejét a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által javasolt rendszer

Dr. Csépány Tünde  
DEOEC Neurológiai Klinika  
Debrecen - 4032 Hungary  
Móricz Zs. Krt. 22.  
e-mail: csepany@dote.hu

szerint adjuk meg [3]. A relapszusok számának csökkentésére és a betegség progressziójának megelőzésére első vonalban 4, FDA által elfogadott, bizonyított hatású ABCR immunmoduláns gyógyszer közül választhatunk (interferon béta-1a IM [Avonex], interferon béta-1b SC [Betaferon], glatiramer acetate SC [Copaxone], vagy interferon béta-1a SC [Rebif]). Ez a 4 gyógyszer a relapszus rátát kb. harmadával csökkenti (29-34%), az interferon béta-1a mérsékli a progressziót (I. szint) [3, 7, 8]. A törzskönyvezés alapjául szolgáló III. fázisú vizsgálatok eredményeinek közvetett hasonlítása lényeges különbséget nem jelzett a gyakoribb és nagyobb dózis (HDHF), valamint a ritkábban adott és alacsonyabb dózisú (LDLF) kezeléseik között [12, 16, 17, 19, 20, 31, 33], ezért „head-to-head” vizsgálatokat végeztek, hogy válaszoljanak a relative, dózisfüggő hatásosság kérdésre.

Két head-to-head klinikai vizsgálat sugallta, hogy a HDHF klinikailag hatásosabb az LDLF béta interferonnál (INCOMIN és EVIDENCE III. osztályú vizsgálat) [10, 30]. Az INCOMIN (INdependent COMparison of INterferons) vizsgálatban a nagyobb dózisú és gyakoribb adagolású 250 µg IFNβ-1b volt hatásosabb az alacsonyabb dózisú, ritkább adagolású IM 30 µg IFNβ-1a-nál. Az EVIDENCE (EVIDence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) vizsgálatban, melyben IFNβ-1a termékeket, a SC. gyakoribb adagolást (44 µg Rebif) hasonlították a ritkább IM adagolással (30 µg Avonex) szintén a nagyobb dózis és gyakoribb adás volt klinikailag hatékonyabb. Azonban újabb „head-to-head” vizsgálat nem tudott bizonyítani különbséget a HDHF interferonok [500 µg vagy 250 µg IFNβ-1b a BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) ill. 44 µg IFNβ-1a a REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease study) vizsgálatban – I. osztályú vizsgálat] – és Copaxone között a relapszus ráta csökkenésben, prog-

ressziót jelző EDSS score változásban, MRI-rel mérhető T2 góccok számában [29, 28]. Míg a HDHF interferonok némileg jobbnak bizonyultak a BEYOND vizsgálatban a kontraszt halmozó aktív góccok számának változásában az MRI vizsgálatokkal, addig a REGARD vizsgálatban nem volt különbség ebben a végponton. A BECOME vizsgálat (Betaseron vs. Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints), mely szintén a HDHF Betaferon hatását szándékozott hasonlítani a Copaxone hatáshoz, nem jelzett különbséget az elsődleges végponton (MRI vizsgálatokkal kimutatható aktív góccok számának, térfogatának csökkenésében) és nem volt különbség a két szer relapszus csökkentő hatásában sem, bár más MRI paraméterekkel mérhető változásban (black-hole-k csökkenése) a HDHF jobbnak bizonyult [38].

### 1.1. Immunmoduláns kezelés indikációja

Interferon béta és glatiramer acetate kezelés ajánlott a járóképes (EDSS < 5,5) SM betegekben, a kezelést megelőző 2 évben (interferon béta 1a s.c., interferon béta 1b és glatiramer acetate) ill. 3 évben (interferon béta 1a i.m.) legalább 2 shubbal jellemezhető aktivitás esetén (I. szint) [13]. A kezelés optimális időtartamát a jelenlegi evidenciák alapján meghatározni nem lehet. Kontrollált vizsgálatok szerint 5 éves, nyílt vizsgálatok szerint 10-16 éves kezelés alatt is észlelhető az interferonok valamint glatiramer acetate relapszus csökkentő hatása (III.szint) [7, 21, 35].

#### 1.1.1. Kezelés a betegség korai fázisában

A betegek 85%-ában a sclerosis multiplex kezdete, akut vagy szubakut epizóddal, egyetlen fehérállományi laesio következtében kialakuló neurológiai tünethez kapcsolható, melyet klinikailag izolált szindrómaként (opticus neuritis, izolált agytörzsi laesio, részleges gerincvelői szindróma) különítünk el. A klinikailag definitive SM (CDSM) kialakulásának ideje korrelál a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitással. CDSM rizikója becsülhető az első tünet észlelésekor készített MRI felvételen látható eltérésekből, a góccok számának és megoszlásának (kiterjedtség) mértékétől, továbbá a gerincvízből kimutatható gyulladástól (oligoclonalis minta az első tünet észlelésekor) [27]. Klinikailag izolált, SM kialakulására gyanús tünet esetén, ha az MRI vizsgálat eredménye negatív, az SM kialakulásának esélye kevesebb, mint 10%.

Négy klinikai vizsgálat bizonyította, hogy az ABCR gyógyszerek a klinikailag izolált szindróma (CIS) kialakulását klinikailag határozott sclerosis multiplexre (CDSM) késleltetik placebohoz képest: Interferon béta-1a - CHAMPS vizsgálat (Avonex, 30 µg IM hetente 1×) és ETOMS vizsgálat (Rebif, 22 µg SC hetente 1×); BENEFIT vizsgálat (Betaferon), PRECISE vizsgálat (Copaxone). Mivel az ABCR gyógyszerek csökkentik a klinikailag határozott SM kialakulásának valószínűségét, ezért magas rizikójú betegcsoportban már az első tünet jelentkezésekor javasolt a kezelés (I. szint) [18, 4, 1, 22, 23, 5].

#### 1.1.2. Kezelés a betegség késői fázisában

Relapszusokkal járó szekunder progresszív SM-ben az interferonok csökkentik a relapszusok számát, az interferon béta-1b a betegség progresszióját lassítja (ESP vizsgálat) (I. szint). Ajánlott a kezelés: ha a beteg képes 10 métert menni

segédeszközzel vagy anélkül, legalább 2 relapszusa volt az elmúlt 2 évben, vagy a neurológiai tünetek minimális, de folyamatos progressziója észlelhető az utóbbi 2 évben, a beteg 18 éves elmúlt [11].

### 1.2. Immunmoduláns kezelés mellékhatásai

Az interferonok okozta mellékhatás az immunmoduláns hatás következménye, gyakorisága és súlyossága a kezelés alatt csökken. Hőemelkedés, esetleg láz, izomfájdalom, gyengeség érzés, fáradtság, hidegrázás, izzadás, fejfájás, hányinger a kezelés kezdetén az injekció beadásakor jelentkeznek és további injekciók adásakor is megisméltődhetnek. Az influenza-szerű tünetek a kezelés kezdetén alkalmazott dózisredukcióval és/vagy paracetamol, ibuprofen adásával jól kezelhetők. Alkalmazásuk kezdetén gyakori lymphopenia, leukopenia, granulocytopenia és májenzimek (transzaminázok) átmeneti emelkedés miatt laborvizsgálatok időszakos ellenőrzése fontos [8].

A lokális injekciós reakció, lokális fájdalom, erythema, gyulladás, bőrnekrozis gyakoribb az interferonok subcutan adásakor (INF béta-1b, IFN béta-1a), mint intramuscularis alkalmazásakor (IFN béta-1a). Bár az injekciók autoinjectorral történő adása a subcutan injekciók lokális szövődményét jelentősen csökkenti, mégis még öninjekciózást elsajátított betegeknek is jelentkezhet, sőt nekrozis is kialakulhat az évek alatt történő folyamatos kezelés bármelyik időszakában.

Az interferon béta készítmények fehérje természetű anyagok, ezért a szervezet ellenanyagokat termelhet ellenük. II. és III. szintű vizsgálatok szerint az interferon béta kezelés társul neutralizáló antitest termeléssel. A neutralizáló antitestek (NA) általában a kezelés megkezdése után 6-24 hónap között jelennek meg a vérsavóban és idővel az antitestek szintje csökken. Az antitest pozitivitás gyengíti a kezelés visszaesésekre gyakorolt hatását. Incidenciájuk különbözik, gyakoribb subcutan alkalmazás során. Amennyiben az NA pozitivitás 3 és 6 hónap különbséggel ismételt vizsgálattal folyamatosan fennáll, és klinikailag is aktivitás jelei észlelhetők, a kezelés váltás indokolt [6].

Glatiramer acetate kezelés mellett a subcutan injekciók okozta lokális injekciós reakciók, erythema, beszűrődés, hosszú távon lipotrophia fordulhatnak elő. Szisztémás reakciók közvetlenül az injekció beadását követően jelentkezhetnek: kipirulás, mellkasi szorító fájdalom, dyspnoe, palpitatio és szorongás, mely spontán szűnik, 30 másodperctől 30 percig tart, az injekció ismételt adásakor ismét előfordulhat.

### 1.3. Immunmoduláns kezelés felfüggesztése, váltás

Meg kell szakítani a béta interferon vagy glatiramer acetate kezelést:

- ha terhesség tervezett, vagy kialakult, továbbá laktáció esetén,
- ha az interferonok által okozott mellékhatások nem tolerálhatók,
- 12 hónap alatt 2 vagy több relapszus jelentkezik és jelentős maradvány tünetekkel gyógyul,
- szekunder progresszív forma alakul ki és a folyamatos progresszió 6 hónapnál hosszabb ideje észlelhető.

Mérlegelendő a béta interferon vagy glatiramer acetate kezelés megszakítása, vagy módosítása:

- amennyiben ugyanannyi, vagy több shub jelentkezik időarányosan az első 2 éves kezelési periódus alatt, mint az immunmoduláló kezelés megkezdése előtt, vagy egy év alatt egy súlyos relapszus jelentkezik, a felépülés részleges, vagy MRI felvételen Gd halmozó vagy szaporodó T2 gócok vannak (ilyen esetekben individuális megítélés alapján más kémiai szerkezetű immunmoduláló szerre váltás indokolt).

## A betegség aktivitásának és/vagy progressziójának csökkentése

### 2. Második vonalban választható szerek

#### 2.1. Natalizumab

Más FDA által bizonyítottan hatásos – mitoxantrone (Novantrone) és natalizumab (Tysabri) – készítmények is ajánlhatók, de csak második vonalban választhatóan sclerosis multiplex kezelésére (1. táblázat). Az első vonalban választott immunmoduláns kezelés mellett a betegek kb. harmadában a relapszusok, MRI kontrollok gyulladással aktivitást jeleznek, azaz a kezelésre nem reagálnak. Ebben az esetben kezelésváltás indokolt, más típusú készítményekre, interferon bétáról glatiramer acetátra vagy fordítva, ill. második vonalban ajánlott készítmények közül [6]. Natalizumab, szelektív adhéziós molekula inhibitor, az alfa-4 integrinhez kötődő, humanizált monoklonális antitest. Az  $\alpha 4\beta 1$  integrin glükoprotein a sejt adhézió valamint a transzendothelialis migratio fontos mediatora, az autoreaktív T-sejtek perifériáról a központi idegrendszerbe történő migrációja, a központi idegrendszeri gyulladás aktivizálásában kulcsfontosságú. Két éven át tartó fázis III. klinikai tanulmányokban (AFFIRM: Tysabri monoterápia vs. placebo és SENTINEL: Tysabri és Avonex kombináció vs. Placebo és Avonex I. osztályú) a natalizumab szignifikánsan csökkentette a relapszus rátát (68%), új T2 gócok kialakulását (83%), Gadolinium halmozó gócok számát (92%), ezáltal gyors és hosszú távú hatást fejt ki. Csökkenti a funkciókárosodás mértékét; hosszú távon 42%-54%-kal csökkenti az EDSS fokozódásának mértékét [32, 34]. A hatás még markánsabb – relapszus csökkentő hatás 81%, a progresszió rizikócsökkenés 64% – a gyulladás szempontjából igen aktív alcsoportban (RR > vagy = 3 a kezelés előtti évben, kezelés kezdetkor T2 gócok száma > 9, EDSS < vagy = 3,5, életkor < 40 év) [15]. Natalizumab mellékhatásai enyhe lefolyásúak, pl. fejfájás, fáradékonyság, húgyuti fertőzés, ízületi fájdalom. Alacsony a hiperszenzitivitási reakciók előfordulása (1,1%). Natalizumab kezelt betegekben a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulásának rizikója megnő, kombinációs kezelésben és monoterápiában is [24, 26, 36, 39]. Eddig összesen 6 PML eset kialakulását diagnosztizáltak több, mint 37000 natalizumab kezelt esetből. I. szintű vizsgálatban három natalizumabbal kezelt betegnél alakult ki PML, melyből

kettő volt SM beteg: mindkettő i.m. interferon béta-1a-val kombinációs kezelésben részesült, és egy volt Chron-beteg, aki korábban immunszuppresszív kezelést kapott. A PML rizikója I. szintű vizsgálatok szerint 1 eset/1000 kezelt betegre becsülhető átlagosan 18 hónap kezelés után. Mivel a natalizumab felelős lehet a (PML) rizikó növekedéséért, ezért a relapszáló-remittáló SM betegek szelektív csoportjának javasolt havonta 300 mg dózisban, intravénásan. A natalizumab, mint önálló kezelés javasolt olyan betegeknek, akik más elsőnek választott – IFN-béta vagy glatiramer acetát – immunmoduláns kezelésre nem megfelelően reagálnak (a natalizumab kezelést megelőző 1 évben legalább 1 shubbal, MRI felvételen 9 T2 vagy 1-nél több Gd halmozó laesio meglétével jellemezhető a betegség aktivitása), vagy a kezelést nem tolerálják, vagy a betegség kezdettől gyors és súlyos lefolyású [2]. A kezelés indikációjának mérlegelésekor figyelembe kell venni, hogy alacsony rizikóval 1:1000, fatális kimenetelű progresszív multifokális encephalopathia jelentkezik JC vírus aktiváció következtében.

#### 2.2. Mitoxantrone

A mitoxantrone (Novantrone) hatását 2 éves randomizált tanulmányok (II. és III. szint) igazolták SPSM vagy RPSM-ben, csökkenti a relapszusok számát, lassíthatja a rokkantság fokozódását progresszív relapszáló és szekunder progresszív SM-ben (MIMS vizsgálat), 3 havonta 12 mg/m<sup>2</sup> dózisban, intravénás rövid infúzióban 18-55 éves korban, progrediáló tünetek (18 hónap alatt legalább 1,0 pont EDSS növekedés), közepes fokú mozgáskorlátozottság esetén (EDSS: 3,0-6,0) [14]. Mellékhatásai között a hányinger, a hajhullás, felső légúti infekciók, menstruációs zavar, amenorrhoea, leukopenia szerepel. Kardiológiai monitorozás 100 mg/m<sup>2</sup> kumulatív dózis elérésekor kötelező. A gyakori shubbal és progresszióval zajló esetekben választható, korlátozott ideig adható. Immunmoduláns (interferon, glatiramer acetate, natalizumab) kezelésre nem reagáló betegek kezelésében megfontolandó. Cardiotoxicus mellékhatás mellett malignitás kockázata növekszik, elsősorban akut myeloid leukémia alakulhat ki 1:330 rizikóval évek múlva a kezelést követően.

Magyarországon 2007 óta az immunmoduláns kezelés minden aktív RRSM-ben szenvedő beteg számára várakozás nélkül elérhető. DEOEC Neurológiai Klinika Neuroimmun Szakrendelésén 100 immunmoduláns kezelésben részesülő RRSM beteget gondozunk. 85 beteg első vonalban választható kezelést, 3 beteg 2002 óta natalizumab és 12 beteg orális immunmoduláns szert kap III. fázisú vizsgálat keretében. 2009-től a natalizumab, mint második vonalban választható kezelés is valószínűleg elérhető Magyarországon.

### SM kezelés a jövőben

Jelenleg elsősorban az IFNB és GA az ajánlott kezelés sclerosis multiplexben, melyek parenterálisan alkalmazhatók és hosszú távon is biztonságosak. Számos, klinikai vizsgálatban tesztelés alatt lévő szerek egy része orálisan adható.

**1. táblázat.** Bizonyítottan hatékony kezelések a relapszusok csökkentésére és a funkciókárosodás késleltetésére sclerosis multiplexben

Kezelés	Indikáció (SM kórforma)	Alkalmazásmód	Gyakoriság	Ajánlott tesztek
<b>Immunmoduláló kezelés</b>				
Interferon béta-1b (Betaferon)	Relapszus-remisszió, Szekunder progresszív forma még relapszussal Klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	250 µg sc.	Másnaponta 1×	Májfunkció, rutin hematológia
Interferon béta-1a (Avonex)	Relapszus-remisszió Klinikailag izolált szindróma ismételt MRI-vel igazolt progresszióval	30 µg im.	Hetente 1×	Májfunkció, rutin hematológia
Interferon béta-1a (Rebif)	Relapszus-remisszió	44 µg sc.	Hetente 3×1	Májfunkció, rutin hematológia
Glatiramer acetate (Copaxone)	Relapszus-remisszió	20 mg sc.	Naponta 1×	Májfunkció, rutin hematológia
Natalizumab (Tysabri)	Relapszus-remisszió, Rapidan progrediáló relapszus-remisszió kórforma Interferon bétára vagy glatiramer acetátra nem megfelelően reagálók. Csak monoterápiában alkalmazható	300 mg iv.	Négyhetente 1×	Kontrasztos agyi MRI a kezelés megkezdése előtt PML-re utaló tünetek esetén kontroll MRI, liquor vizsgálat JC vírus tesztre
<b>Immunszuppresszív kezelés</b>				
Mitoxantrone (Novantrone)	Progrediáló relapszus-remisszió, relapszus-progresszív, szekunder progresszív	12 mg/m <sup>2</sup> /iv. Kumulatív dózis az élet során 140 mg/m <sup>2</sup>	Három havonta	A terápia megkezdése előtt bal kamra funkció ejekciós frakció vizsgálata, EF < 50%, terápia kontraindikált. Ejekciós frakció és rutin hematológiai paraméterek vizsgálata minden kezelés előtt.

Ígéretesnek látszik pl. az aktivált lymphocytákat periférián tartó fingolimod, az immunszuppresszív aktivitással rendelkező dimethylfumarate, cladribine és laquinimod. Natalizumabon kívül egyéb humán monoklonális antitesteket is vizsgálnak: a daclizumab gátolja a T-lymphocyták aktivitását az interleukin-2 receptoron keresztül, az alemtuzumab és rituximab a B-sejtek számát csökkenti. Úgy tűnik, hogy monoklonális antitest kezelés mellett ritkán, de súlyos mellékhatások jelentkezhetnek, pl. thrombocytopenia következményeként fatális cerebralis haemorrhagia, vagy infekciók vagy malignus betegségek alakulhatnak ki. Ezek a szerek is azonban bizonyítottan hatékonyak csak a relapszáló-remittáló formában bizonyulnak, primer progresszív SM kezelésére hatásos kezelést jelenleg tüneti szereken kívül alkalmazni nem tudunk.

## Irodalom

- Barkhof F, Polman C.H., Radue E.W. et al. – *Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results*, Arch Neurol., 2007, 64:1292-1298.
- Boster A., Edan G., Frohman E. et al. – *Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician*, Lancet Neurol., 2008, 7:173-183.
- Brainin M., Barnes M., Baron J.C. et al. – *Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee (2004). Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations*, Eur J Neurol., 2004, 11:577-581.
- Comi G., Filippi M., Barkhof F. et al. – *Effect of early interferon Treatment On conversion to definite Multiple sclerosis (ETOMS): a randomized study*, Lancet, 2001, 357:1576-1582.
- Comi G. and PreCISe Study Group. – *Early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in subjects presenting with a clinically isolated syndrome*, Neurology 2008, 70 (Late Breaking Science Supplement), p. 9.
- Coyle P.K. – *Switching algorithms: from one immunomodulatory agent to another*, J Neurol., 2008, 255 (Suppl 1):44-50.
- Csépány T. – *Sclerosis multiplex*, In: Bánki M.C., Bereczki D. *Hatóanyagok – készítmények – terápia, Fókuszban a neurológia és a pszichiátria*, Melinda Kiadó, Budapest, 2006, 41-56.
- Csépány T., Bereczki D. – *Immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben*, Ideggyógyászati Szemle, 2004, 57:401-416.
- Csépány T., Illés Zs. – *Sclerosis multiplex*, In: Csépány T., Illés Zs. – *Klinikai neuroimmunológia*, Matyus-BENTEN Kiadó, 2005, 51-142.
- Durelli L., Verdun E., Barbero P. et al. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. – *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)*, Lancet, 2002, 359:1453-60.
- European Study Group on interferon β-1b in secondary

- progressive MS. – Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis, *Lancet*, 1998, 352:1490-1497.
12. Goodin D.S., Cohen B.A., O'Connor P. et al. – Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 2008, 71:766-773.
  13. Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. et al. – Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines, *Neurology*, 2002, 58:169-178.
  14. Hartung H.P., Gonsette R., König N. et al. and the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). – Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial, *Lancet*, 2002, 360:2018-2025.
  15. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. et al. – The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.*, 2009; 256:405-415.
  16. IFNB Multiple sclerosis study group. – Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*, 1993, 43:655-661.
  17. IFNB Multiple sclerosis study group, University of British Columbia MS/MRI analysis group. – Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial, *Neurology*, 1995, 45:1277-1285.
  18. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.G. et al. – Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group, *N Engl J Med.*, 2000, 343:898-904.
  19. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. – Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Ann Neurol.*, 1996, 39:285-294.
  20. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. – Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III. multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, *Neurology*, 1995, 45:1268-1276.
  21. Johnson K.P., Brooks B.R., Ford C.C. et al. and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. – Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years, *Mult Scler.*, 2000, 6:255-266.
  22. Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. et al. BENEFIT Study Group – Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study, *Lancet*, 2007, 370:389-397.
  23. Kappos L., Polman C., Freedman M.S. et al. on behalf of the BENEFIT Study Group. – Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT) clinical results, *Mult Scler.*, 2005, 11 (Suppl1):S10.
  24. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Tyler K.L. – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis, *N Engl J Med.*, 2005, 353:369-374.
  25. Kurtzke J.F. – Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology*, 1983, 33:1444-1452.
  26. Langer-Gould A., Atlas S. – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab, *N Engl J Med.*, 2005, 353:375-381.
  27. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. – Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis, *Ann Neurol.*, 2001, 50:121-127.
  28. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. et al. and REGARD study group. – Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial, *Lancet Neurol.*, 2008, 7:903-14.
  29. O'Connor P., Arnason B., Comi G. et al. – Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: primary outcomes of the BEYOND (Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) study, *Neurology*, 2008, 70 (11; Late Breaking Science Supplement):p.S004.
  30. Panitch H., Goodin D.S., Francis G., EVIDENCE Study Group. – Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. – Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial, *Neurology*, 2002, 59:1496-506.
  31. Paty D.W., Li D.K., the UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. – Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*, 1993, 43:662-667.
  32. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. – AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2006, 354:899-910.
  33. PRIMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. – Randomized, double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Lancet*, 1998, 352:1498-1504.
  34. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. et al. SENTINEL Investigators. – Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2006, 354:911-923.
  35. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. – PRIMS-4: Long-term efficacy of interferon  $\beta$ -1a in relapsing MS, *Neurology*, 2001, 56:1628-1636.
  36. Van Assche G., Van Ranst M., Sciot R. et al. – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease, *N Engl J Med*, 2005, 353:362-368.
  37. Vécsei L., Komoly S. (szerk.) – *Sclerosis multiplex*. Therapia Kiadó 2003.
  38. Wolansky L., Cook S., Skurnick J. et al. – Betaseron vs. Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome, *Mult Scler*, 2007, 13:p. P207.
  39. Yousry T.A., Major E.O., Ryschewitsch C. et al. – Evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab, *N Engl J Med*, 2006, 355:924-933.