

Felelős szerkesztő:

Dr. Szolnoky Miklós

Főszerkesztő:

Dr. Karabélyos Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Bencsik Krisztina

Prof. Czirják László

Dr. Futó Judit

Prof. Horváth Örs Péter

Dr. Kalmár Ágnes

Dr. Nemes László

Dr. Paál Mária

Dr. Pál Katalin

Szerkesztőbizottság**tanácsadó testülete:**

Dr. Kiss Attila

Dr. Komoly Sámuel

Prof. Lipták József

Prof. Mándi Yvette

Prof. Maródi László

Dr. Mátrai Zoltán

Dr. Medgyesi György

Dr. Megyeri Pál

Dr. Mészner Zsófia

Dr. M. Tóth Antal

Dr. Nagy Kálmán

Prof. Pálóczi Katalin

Prof. Perner Ferenc

Prof. Péntes István

Prof. Péter Ferenc

Prof. Rozgonyi Ferenc

Prof. Sas Géza

Prof. Schuler Dezső

Dr. Siklós Pál

Dr. Szabó János

Prof. Szegedi Gyula

Dr. Szita János

Prof. Tekeres Miklós

Prof. Tímár László

Dr. Trestyánszky Zoltán

Prof. Tulassay Tivadar

Alapító:

Biotest Hungaria Kft.

Kiadja és a nyomdai**munkáért felelős:**

Dursusz Bt.

Szerkesztőség**és levelezési cím:**

Focus Medicinæ

2045 Törökbálint,

Torbágy u. 15/A

Telefon: 06-23-511-311

ISSN: 1419-0478

Megjelenik:

negyedévente

Előfizetési díj:

2004. évre 2004,- Ft + áfa

Bevezetés

/Introduction/

Dr. Komoly Sámuel

2

Autoimmun folyamatok a központi idegrendszerben

/Autoimmune processes in the central nervous system/

Dr. Jakab Gábor

3

A relapsus-remissio kórfarmájú sclerosis multiplex kezelése**intravénás immunglobulinnal**

/The IVIG treatment of the relapsus-remission form sclerosis multiplex/

Dr. Bencsik Krisztina, Dr. Füvesi Judit, Dr. Rajda Cecília, Dr. Vécsei László

6

Myasthenia gravis

/Myasthenia gravis/

Dr. Rózsa Csilla

11

Krónikus gyulladáso polyneuropátiák

/Chronic inflammatory neuropathies/

Dr. Beniczky Sándor, Dr. Vécsei László

15

SZERKESZTŐI HOZZÁFÜZÉS**Neuropátia és myopátia sepszisben és sokszervi-elégtelenség szindrómában (MODS)-ben**

/Neuropathies and myopathies in sepsis and MODS/

Dr. Siegfried Zielmann

20

Guillain-Barré szindróma és CIDP

/Guillain-Barré syndrom and CIDP/

Dr. Matolcsi Judit

21

A relapsus remissio kórfarmájú sclerosis multiplex kezelése intravénás immunglobulinnal

Dr. Bencsik Krisztina, Dr. Füvesi Judit, Dr. Rajda Cecília, Dr. Vécsei László

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos-és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika

Összefoglalás: A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer ismeretlen etiológiájú, immunmediált, krónikus demyelinizációval járó megbetegedése. Relapsus-remissio kórfarmájú SM betegekben az immunmoduláns kezelések a betegség aktivitásának csökkentésével a kórkép természetes lefolyását változtatják meg. Közel egy évtizede az interferon- β -1a-1b, valamint a glatiramer acetát készítményeket eredményesen alkalmazzuk az SM betegek gyógykezelésében. Az intravénás immunglobulinokkal (IVIG) az elmúlt években szintén történtek klinikai vizsgálatok a relapsus-remissio, valamint a szekunder progresszív kórfarmájú SM betegekkel. Az eddigi IVIG klinikai vizsgálatok alapján kimondható, hogy az IVIG hasonlóan a többi immunmoduláns készítményhez, csökkenti a relapsus rátát, az MRI-vel kimutatható új T2 és kontrasztalmozó laesiók számát. A kezelés mellékhatás profilját tekintve az eredmények ellentmondásosak, 4%-os és 50%-os gyakoriság is szerepel az irodalomban. A jelenlegi vizsgálatok alapján a napi gyakorlat számára nem egyértelmű a hatékony IVIG dózisa és alkalmazásának frekvenciája sem. Így az IVIG napjainkban nem szerepel az elsőként választható gyógyszerek között az SM betegek immunmoduláns kezelésében, ugyanakkor az interferonokkal és a glatiramer acetáttal szembeni intolerancia, szisztémás mellékhatás kialakulása esetén az IVIG kezelés indokolt.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, relapsus-remissio kórfarma, immunmoduláns kezelés, interferon- β -1a-1b, glatiramer acetát, intravénás immunglobulin

Bevezetés

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer (KIR) immunmediált, krónikus, demyelinizációval járó megbetegedése. A mérsékelt égövön, fiatal felnőttek között az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. Magyarországon, Csongrád megyében az SM prevalenciája 62/100000 (3), ennek alapján kimondható, hogy hazánkban 6000-6500 SM beteg él. Az SM-nek a klinikai lefolyás alapján 5 kórfarmáját különböztetjük meg. A páciensek 5-15%-a benignus SM-es (nem aktív relapsus-remissio kórfarma), ami azt jelenti, hogy 15-20 év kórlefordulás után is a beteg csaknem tünetmentes, néhány exacerbatio észlelhető kórtörténete során. A betegek 60-80%-a relapsus-remissio (RR), vagy relapsus-progresszív lefordulású, betegségük aktív, évente egy, vagy több állapotrosszabbodás észlelhető teljes, vagy részleges remissióval, ez a kórfarma 12-15 év kórtörténet után

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating, immunomediated disease of the central nervous system. The immunomodulant therapy in relapsing-remitting MS patients changes the natural course of the MS reducing the activity of the disease. Interferon b-1a and 1b, and glatiramer acetate were successfully used for nearly 10 years in the therapy of MS patients. Within the last years, randomized, placebo-controlled trials have been evaluated the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment in relapsing-remitting and secuder progressing MS. The studies have shown the effect on reducing the relapse rate and the number of new T2 and Gadolinium-enhancing laesions. However, the findings regarding the side-effects is contradictory from 4% to 50%, respectively. The dose and the frequency of the IVIG treatment needs still to be determined. IVIG may be a valuable alternative for treatment of relapsing-remitting MS, but can presently not be considered as a first-line treatment. It could be considered in patients who do not tolerate or are unwilling to take the approved injectable medications.

Keywords: multiple sclerosis, relapsing-remitting MS, immunomodulant treatment, interferon- β -1a-1b, glatiramer acetate, intravenous immunoglobulin

szekunder progresszív (SP) formába megy át. A páciensek 10-12 %-a primer progresszív kórfarmájú, a betegség későbbi életkorban (ötödik évtized) jelentkezik, vezető tünete a paraparesis, néhány év alatt súlyos mozgáskorlátozottság alakul ki (16).

Az SM-nek oki kezelése jelenleg nem ismert. A primer progresszív (PP) kórfarmában csak tüneti terápiát alkalmazunk, a betegség progresszióját lassító gyógymód nem áll rendelkezésünkre. A páciensek többsége relapsus-remissio és szekunder progresszív lefordulású. Az elmúlt évtizedben megjelent számos multicentrikus, kettősvak, placebo kontrolllos klinikai vizsgálat alapján meghatározható ezen páciensek terápiájára vonatkozó stratégia.

A relapsus-remissio kórfarmájú SM beteg kezelése:

1. Az akut állapotrosszabbodás (exacerbatio, relapsus, shub) kezelése.

2. A betegség aktivitásának csökkentése (immunmoduláns kezelés).
3. A krónikus maradványtünetek (spasmus, vegetatív zavarok, fatigue, tremor, depresszió, fájdalom szindrómák) enyhítése, kezelése.

Jelen tanulmányban a betegség aktivitásának csökkentésére szolgáló új immunmoduláns terápia lehetőség, az *intravénás immunglobulin (IVIG) G* hatásosságát bizonyító vizsgálatok ismertetése a célunk.

A betegség aktivitásának csökkentése

Ebers és munkatársai (5) tanulmánya alapján a relapsus-remissio kórfarmájú SM természetes lefolyása során a neurológiai státusz progressziója, az éves visszaesés- számtól függ. A progresszió mértékének objektív mérője az EDSS (expanded disability status scale) pont érték változása (12). Amennyiben a páciensnek két évenként van egy exacerbatioja, kimondható, hogy a betegsége nem aktív, 25 év kórtörténet után is a beteg önálló napi életvitelében, segédeszközzel (egyoldali támaszték), vagy anélkül mozgásképes. Amennyiben évente az SM betegnek egy-két visszaesése van, a betegsége aktív, öt évenként EDSS pont értéke 2 ponttal romlik, 15 év kórlefolvas után a páciens mozgáskorlátozott, 25 év után a 70%-uk kerekesszékhöz kötött. Súlyosan aktívnak tekinthető az SM lefolyása, ha a betegnek évente három, vagy több visszaesése van. A súlyosan aktív páciensek EDSS értéke 5 évenként 3 pontot romlik, 10 év kórtörténet után mozgáskorlátozottak, 15 év után kerekesszékhöz kötöttek, 25 év után a betegek 70%-a exitál, az ágyhoz kötöttség következtében kialakult infekciók miatt.

Az immunmoduláns kezelések az éves relapsus ráta csökkenése következtében a betegség természetes lefolyását változtatják meg.

Interferonok

Az interferon (IFN)- β -1b (*Betaferon*) volt az első olyan gyógyszer, amelyről placebo kontrollált, kettős-vak, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta, hogy relapsus-remissio, relapsus-progresszív kórfarmájú SM betegek esetén 34%-kal csökkenti az exacerbatiók gyakoriságát (25). Az INF- β -1b-t másnaponta 8 millió NE subcutan injekció formájában alkalmazzuk. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akiknek évente legalább egy relapsusuk volt, EDSS pontértékük a tanulmány kezdetén 0-5 pont volt. A vizsgálatban a relapsusmentes betegek aránya 100%-kal volt nagyobb a placebo csoporthoz képest, megnövekedett az első exacerbatioig eltelt idő, csökkent a kórházi ápolási idő, 40%-kal csökkent az MRI-vel kimutatható aktív- és új laesiok száma.

A kilencvenes évek közepén két INF- β -1a (*Avonex*, *Rebif*) készítménnyel zárultak le klinikai vizsgálatok (9,15,18). Az Avonexet hetente egyszer 30 mg (6MNE) intramuscularis injekció formájában alkalmazzuk. Az Avonex vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik-

nek három év alatt 2 relapszusuk volt (kevésbé aktív), EDSS pontértékük 0-3,5 pont között volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszió 1 EDSS ponttal történő késleltetésére vonatkozott, a vizsgálat ezen végpontja statisztikailag szignifikáns eredményt hozott. Az Avonex szintén csökkentette a gadólium halmozó T2-súlyozott MRI scan-eneken a laesiok számát és nagyságát. A Rebiffel végzett klinikai tanulmányban két dózist alkalmaztak hetente háromszor szubkután injekció formájában (22 mikrogramm, 44 mikrogramm = 6 MNE, 12 MNE). A vizsgálatba beválasztott betegek demográfiai adatai megegyeztek a Betaferon tanulmányban résztvevő páciensek adataival. Mindkét dózis szignifikánsan csökkentette az éves relapsus rátát (29%, 32%), növelte az exacerbatio-mentes betegek számát, csökkentette a szteroid kezelések számát, mindkét dózis csökkentette az MRI-vel kimutatható aktív- és új laesiok számát. A vizsgálat négy éves kiterjesztése során változatlanul pozitív hatást a nagyobb dózissal kezelt csoportban észleltek. A hetente háromszor 44 mg dózisban alkalmazott Rebif kezelés hosszú távon nemcsak a relapsus rátát, az MRI-vel igazolható betegség aktivitását csökkentette, hanem a betegség progresszióját is lassította.

Glatiramer acetát

A glatiramer acetát (*Copaxone*) a myelin bázikus proteinben található 4 aminosav (L-alanin, L-glutaminsav, L-lizin, L-tirozin) szintetikus polipeptid keveréke. Erről a farmakonról 1995-ben (4) multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai vizsgálat igazolta, hogy napi 20 mg subcutan injekció formájában alkalmazva, 29%-al csökkenti az éves relapsus rátát. A relapsus ráta csökkenésére vonatkozó klinikai vizsgálat után 5 évvel MRI eredményeket is közöltek a glatiramer acetátra vonatkozóan. Ezen tanulmány szerint a Copaxone is szignifikánsan csökkenti a placebo csoporthoz képest az aktív és kontraszthalmozó új MRI laesiok számát relapsus-remissio kórfarmájú SM betegekben.

Immunglobulin (IVIG) G

Intravénás immunglobulinok hatásmechanizmusai az idegrendszer demyelinizációs betegségeiben:

A polivalens intravénás 7S-immunglobulinok az immunrendszerre moduláló hatást fejtenek ki, ezért számos neurológiai autoimmun betegségben alkalmazzák őket. Demyelinizációs betegségek szempontjából releváns mechanizmusok a következők:

Az IVIG megakadályozza az aktív komplementek lerakódását, kötődik az Fc receptorokhoz, így előidézve az autoantitestek fokozott katabolizmusát, interakcióba lép a citokin hálózattal, továbbá az IVIG készítmények protektív hatásúak azáltal, hogy a gyulladáshoz vezető reakció terjedését, valamint a neutralizáló toxikus mediátorok demyelinizáló hatását gátolják (14,17). Adhéziós molekulákat aktiválnak az érrendszerben és Fc receptorokkal a fehérvérsejteket szabályozzák (8,19). Az IgG az antigén specifikus B-sejt és T-sejt receptorokon

keresztül csökkenti az autoagresszív lymphocyták működését (13,21). Az IVIG csökkenti a Th1 sejtek termelte citokinek szintjét, mely az autoimmun válaszok megváltozásához vezet (10,24). Tekintettel arra, hogy SM-ben a visszaeséseket gyakran vírusinfekciók előzik meg, az IVIG ezen kórokozók ellen is tartalmazhat antitesteket (20).

A kísérletes encephalomyelitis modellben az IVIG a myelin törmelék fagocitózist segíti elő, az oligodendrocytákat közvetlenül stimulálja (23,26,27,28). A T-sejt apoptosist a TNF- α mediálja, a polivalens 7S-immunglobulinok gátolják a TNF-mediálta citotoxicitást.

IVIG klinikai vizsgálatok

Az első pozitív klinikai megfigyelések után az IVIG SM-ben való hatékonyságát három kontrollált klinikai vizsgálatban igazolták.

I. Az AIMS (Austrian Immunglobulin in MS Study) vizsgálatban a havonta 0,15-0,20 g/ttkg dózisban alkalmazott IVIG hatékonyságát hasonlították össze placeboval (fiziológias sóoldat) szemben (6,7). A vizsgálat két évig tartott és 148 relapsus-remissio kórfelmájú SM beteg bevonására került sor. EDSS pontszámuk 1 és 6 pont között volt, a vizsgálatot megelőző két évben a pácienseknek kettő, vagy több relapsus kellett a bevéltáshoz. IVIG terápia mellett a betegek 31%-nál észleltek klinikai javulást, míg a placebo csoportban csak 14%-nál. Klinikailag rosszabbodott a betegek 16%-a az IVIG, míg 23%-a a placebo csoportban. A relapsus-mentes betegek aránya 53, illetve 26% volt. A vizsgálat során 59% évi relapsus szám csökkenést tapasztaltak placeboval szemben.

II. Achiron és munkatársai 1998-ban 40 relapsus-remissio kórfelmájú SM beteg IVIG kezeléséről közöltek adatokat (1,2). A vizsgálat két éve alatt az ismételt IVIG terápia az SM relapsus gyakoriságra kifejtett hatását tesztelték. Kezdetben 0,4 g/ttkg IVIG-t alkalmaztak öt egymást követő napon, majd kéthavonta további 0,4 g/ttkg IVIG-t infúzióban. Az évi relapsus ráta szignifikánsan csökkent. A relapsus-mentes betegek száma a két évben szignifikánsan magasabb volt az IVIG csoportban (6, illetve 0). Az EDSS javulása (minimum 1 pont) a betegek 24%-nál következett be az IVIG csoportban és 11%-nál a placebo csoportban. EDSS romlás a betegek 14%-nál volt tapasztalható az IVIG, míg 17%-nál a placebo csoportban. A két csoport között nem volt szignifikáns eltérés az MRI laesioikat illetően.

III. A vizsgálatba Sorensen és munkatársai 26 relapsus-remissio és még aktív (relapsusokat mutató) szekunder progresszív SM-es beteget vontak be (22). A betegek havonta összesen 2 g/ttkg IVIG-et kaptak két egymást követő napon. A betegek fele IVIG, fele placebo kezelésben részesült hat hónapig, majd három hónapos kiürülési periódus után fordított protokoll szerinti kezelést kaptak. Havonta koponya MRI vizsgálat készült minden páciensnél. Szignifikáns csökkenést észleltek az új és a gadolíniumot halmozó MRI laesioik számában az IVIG kezelés mellett, 60%-al csökkent az aktív laesioik száma a placebo fázishoz képest. A vizsgálatot befejező betegek közül 37%-nak volt kimutatható kontraszt halmozó MRI laesioja, míg a placebo csoportban 68%-nak. A relapsus-mentes betegek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az IVIG csoportban. Az EDSS pontszám változásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoportban (1. táblázat).

Az IVIG klinikai vizsgálatok adatai

Klinikai vizsgálat	Fazekas és mtsai	Achiron és mtsai	Sorensen és mtsai
Vizsgálati terv	Kettősvak placebo-kontrollált több parallel csoport	Kettősvak placebo-kontrollált parallel csoport	Kettősvak placebo-kontrollált keresztezett
Beváltási kritériumok			
Betegszám	148	40	26
Életkor (év)	15-65	19-60	18-50
SM kórfelma	RR	RR	RR és SP
Kórtörténet	2 vagy több relapsus a vizsgálatot megelőző 2 évben	2 vagy több relapsus a vizsgálatot megelőző 2 évben	2 vagy több relapsus a vizsgálatot megelőző 2 évben
Kezelés	2 kar: placebo; 0,15-0,2 g/ttkg IVIG havonta	2 kar: placebo; kezdetben 0,4 g/ttkg IVIG 5 napig, majd 2 havonta 0,4 g/ttkg IVIG	2 periódus: placebo; 2,0g/ttkg IVIG havonta
Vizsgálat ideje	2 év	2 év	2x6 hónap (3 hónap kiürüléssel)
Eredmények	59%	1,85-ről 0,42-re csökkent	27%
Relapsus ráta csökkenés	p=0,0037		p=0,10
MRI			
Kontraszthalmozó laesio	Nem vizsgálták	Nem vizsgálták	63%-os csökkenés (p=0,05)
Új laesio		n.sz.	placebo -0,4% IVIG -2,6% (n.sz.)
Mellékhatás	Betegek 4%-a	4%	50% súlyos mellékhatások (ekcéma, hepatitis C)
n.sz. – nem szignifikáns			

1. táblázat

Mellékhatások

Az egyes klinikai vizsgálatok az IVIG kezelés mellékhatására vonatkozóan ellentmondásos adatokat közöltek (11). Az AIMS tanulmányban átmeneti bőrtünetek, fáradtság, fejfájás, hőemelkedés jelentkezett, amely az IVIG infúzió alkalmazását követően néhány órán belül megszűnt (6,7). Ezzel ellentétben Sorensen és munkatársai vizsgálatában nem várt magas számú akut és tartós mellékhatás jelentkezett, a betegek több mint 50%-ánál: fejfájás, hányinger, bőrpír formájában. A legtöbb esetben ezek a tünetek csökkentek az infúzió gyakoriságának csökkentésével, vagy az infúzió előtti antihisztamin alkalmazásával. A leggyakoribb tartós mellékhatás a súlyos ekcéma volt, mely a legtöbb betegnél az IVIG terápia befejeztével megszűnt. Az egyik IVIG-nal kezelt betegnél hepatitis C alakult ki (22). Meg kell említeni azonban, hogy azt a készítményt, melyet ebben a tanulmányban használtak speciális vírus inaktivizáció nélkül állították elő. Ugyanakkor a vírusinaktivizáció az IVIG előállításakor ma már rutin eljárásnak számít. Ez a szokatlan mellékhatás profil a magas dózis és a kereskedelmi forgalomban elérhető immunoglobulin készítmények eltérő citokin koncentrációival is magyarázható (11).

Összefoglalás

A relapsus-remissio kórfelmájú SM betegekben az immunmoduláns kezeléseket a betegség aktivitásának csökkentésével a kórkép természetes lefolyását változtatják meg. Közel egy évtizede az interferon-beta-1a-1b, valamint a glatiramer acetát készítményeket eredményesen alkalmazzuk az SM betegek gyógykezelésében. Az egyes immunmoduláns gyógyszerek alkalmazás módja, mellékhatás profilja különböző. Amennyiben több igazolt hatású farmakon áll rendelkezésünkre, sikeresebben tudjuk megválasztani a betegeink számára a legmegfelelőbb, egyénre szabott (mellékhatás, alkalmazás mód, gyakoriság) terápiát (4,9,18,25).

Az eddigi IVIG klinikai vizsgálatok alapján kimondható, hogy az IVIG relapsus-remissio kórfelmájú SM-ben – hasonlóan a többi immunmoduláns készítményhez –, a placebohoz képest szignifikánsan csökkenti a relapsus rátát, az MRI-vel kimutatható új- és kontraszthalmozó léziók számát (1,6,7,22). A kezelés mellékhatás profilját tekintve ellentmondásosak az eredmények, nagy betegszámra vonatkozó vizsgálatban mindössze 4%-os gyakorisággal tapasztaltak mellékhatást, de 60%-os előfordulás is szerepel az irodalomban. A hepatitis C infekció előfordulása szintén a nem kedvező mellékhatás profilra utal. A jelenlegi vizsgálatok alapján a napi gyakorlat számára nem egyértelmű a hatékony IVIG dózisa és alkalmazásának frekvenciája (6,22). Így napjainkban IVIG nem szerepel az elsődiként választható gyógyszerek között az SM immunmoduláns kezelésében. Amennyiben az interferon-β-1a-1b, valamint a glatiramer acetáttal szemben intolerancia, szisztémás mellékhatás alakul ki, az IVIG kezelés indokolt.

Szintén IVIG kezelést kell alkalmazni, ha a beteg reagál immunmoduláns kezelésre, de terheséget tervez. IVIG indikációt képez a gyakori subcutan, illetve intramuscularis injekciózással szembeni intoleranciája is a betegnek. Ugyanakkor jelenleg is folynak multicentrikus, kettősvak, placebo kontrollált tanulmányok, amelyek a hatékony dózisa, a megfelelő alkalmazási frekvenciára, továbbá a mellékhatás profilra keresik a választ, mely tanulmányok eredményétől az indikációs terület kibővítése várható.

Irodalomjegyzék

1. Achiron A., Barak Y., Sarova-Pinhas I.: Use of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis. *BioDrugs*, 9, 465-475, 1998
2. Achiron A., Gabbay U., Gilad R. et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: effect on relapses. *Neurology*, 50, 398-402, 1998
3. Bencsik K., Rajda C., Füvesi J. et al.: The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrád county, Hungary. *Eur. Neurol.*, 46, 206-209, 2001
4. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 49, 290-297, 2001
5. Ebers G.C.: Natural history of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 71 (suppl II), 16-19, 2001
6. Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser-Fuchs S., et al. for the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group: Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analysis of the Austrian Immunoglobulin in MS Study. *Multiple Sclerosis*, 3, 137-141, 1997
7. Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser-Fuchs S. et al. for the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 349, 589-593, 1997
8. Gergely J., Sarmay G.: Fc γ RII-mediated regulation of human B-cells. *Scand. J. Immunol.*, 44(1), 1-10, 1996
9. Jacobs L.D., Cookfair L.D., Rudick R.A.: Intramuscular interferon-β-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 39, 285-294, 1996
10. Kazatchkine K.S.: Immunomodulation of autoimmune disease with intravenous immunoglobulin G (IVIG). *N. Engl. J. Med.*, 2000
11. Kiehl M. G., Nass W. P., Volk H. (eds.): *Immunomodulation with Immunoglobulins for Autoimmune Diseases and Infections*. Thieme, 2002
12. Kurtzke J.E.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 43, 655-661, 1983
13. Lazarus A.H., Freedman J., Semple J.W.: Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. *Transfus. Sci.*, 19(3), 289-294, 1998
14. Lee M.L., Strand V. (eds.): *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*. Marcel Dekker, Inc., 1997
15. Li D.K., Paty D.W.: Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-β-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon-β-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*. *Ann. Neurol.*, 46(2), 197-206, 1999
16. Lublin F.D., Reingold S.C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-911, 1996
17. Miletic V.D., Hester C.G., Frank M.M.: Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J. Immunol.*, 156 (2), 749-757, 1996
18. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: Randomised

- double-blind placebo-controlled study of interferon- β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352(9139), 1498-504, 1998
19. *Ravetch J. V.*: Fc receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 9(1), 121-125, 1997
 20. *Sibley W.A., Bamford C.R., Clark K.*: Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet*, 8441(1), 1313-1315, 1985
 21. *Smiley J.D., Talbert M.G.*: Southwestern Internal Medicine Conference: high-dose intravenous gammaglobulin therapy: how does it work? *Am. J. Med. Sci.*, 309(5), 295-303, 1995
 22. *Sorensen P.S., Wanscher B., Jensen C. et al.*: Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*, 50, 1273-1281, 1998
 23. *Stangel M., Compston A., Scolding N.J.*: Oligodendroglia are protected from antibody-mediated complement injury by normal immunoglobulins ("IVIg"). *J. Neuroimmunol.*, 103(2), 195-201, 2000
 24. *Stangel M., Schumacher H.C., Ruprecht K. et al.*: Immunoglobulins for intravenous use inhibit TNF alpha cytotoxicity in vitro. *Immunol. Invest.*, 26(5-7), 569-578, 1997
 25. *The IFN β Multiple Sclerosis Study Group*: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43, 655-661, 1993
 26. *Van Engelen B.G., Miller D.J., Pavelko K.D. et al.*: Promotion of remyelination by polyclonal immunoglobulin in Theiler's virus-induced demyelination and in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 57, Suppl: 65-68, 1994
 27. *Viard L., Wehrli P., Bullani R. et al.*: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*, 282 (5388), 490-493, 1998
 28. *Zipp F., Krammer P.H., Weller M.*: Immune (dys)regulation in multiple sclerosis: role of the CD95-CD95 ligand system. *Immunol. Today*, 20(12), 550-554, 1999

Pályázati felhívás!

A Focus Medicinæ ezúttal hirdeti meg a MEGYERI PÁL PÁLYÁZATOT. Az immunológia és határterületeiről írt közleményeket a szerkesztőség címére 2004. június 30-ig szíveskedjenek eljuttatni. A szerkesztőség által felkért bíráló bizottság értékelését a Focus Medicinæ-ban közzé tesszük és a legszínvonalasabb közleményeket megjelentetjük. Az első helyezett minden évben megkapja a Megyeri Pál emléklapokat és pénzjutalomban is részesül.

Megrendelőlap

(Focus Medicinæ)

Alulírott, postai úton megrendelem a **Focus Medicinæ** című kiadvány
..... számát, példányban 650,- Ft + áfa/pld. áron.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: **Dursusz Bt.**
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.
Telefon/Fax: 262-8688
E-mail: dursusz@freemail.hu