

Immunrekonstitúciós terápia sclerosis multiplexben

2019-08-16 16:19

A sclerosis multiplex terápiás palettája egyre bővül. Az immunrekonstitúciós terápia a gyógyszer adásának idején túl is befolyásolja az immunrendszert. A következőkben az alemtuzumab, a cladribin és az okrelizumab terápiás alkalmazását foglaljuk össze.

Asclerosis multiplex (SM) krónikus, gyulladással autoimmun betegség, melyben a T- és B-sejtek, valamint az általuk termelt molekulák is részt vesznek. Ezeknek a limfocita-alcsoportoknak a célzott csökkentése sikeres terápiás kimenetelt eredményezhet.¹

SM-ben a korábban elfogadott terápiás algoritmus alapján az aktív, azaz 2-3 évente 1-1 relapsussal jelentkező SM-betegek részére immunmoduláns terápiát ajánlottunk fel. A hatásosabb gyógyszerek megjelenésével annyiban módosult a terápiás eljárás, hogy nagyobb aktivitású, rosszabb prognózisú betegnél ún. indukciós kezelésként a hatékonyabb gyógyszerrel kezdtünk, de többségében az eszkalációs terápiás eljárás volt a legelterjedtebb. Ez utóbbi abból állt, hogy a betegek terápiáját mérsékelt hatású gyógyszerekkel kezdték meg, majd aktivitási tünetek észlelését követően eszkalálták, azaz a terápiát hatásosabb gyógyszerre váltották. A fenntartó terápia az injekciós készítmények közül az interferon béta és a glatiramer acetát készítményeket foglalta magába, illetve a tablettás készítményekből a dimetil-fumarátot és a teriflunomidot. Az eszkaláció a hatásosabb fingolimod tablettára vagy natalizumab infúzióra történt. A gyógyszereket folyamatosan kellett szedni ahhoz, hogy a terápiás hatás létrejöhessen, elhagyását követően ún. „rebound” (visszacsapó) hatásként a tünetek fellángolása előfordult. Különösképpen igaz ez az állítás a nagyobb hatású fingolimodra és natalizumabra. Az indukciós terápia magába foglalta a hatásosabb gyógyszerrel való kezdést, melyet gyakran deeszkalációs terápia, azaz kevésbé hatásos gyógyszerre történő váltás követett.²

Az alkalmazott fenntartó vagy egyes eszkalációs terápiákkal szemben az immunrekonstitúciós terápiát nem állandóan, hanem időszakosan adjuk. A hatása pedig messze átíveli a tényleges gyógyszerbevitel időszakát. Az immunrendszerben kifejtett módosító hatás a terápiás időtartamon túl is fennáll. Típusos képviselője az alemtuzumab és a cladribin (1. táblázat), de hatása miatt az okrelizumabot is ide sorolják, valamint ide sorolható a rituximab is. Az immunrekonstitúciós terápia leghatásosabb képviselője az autológ hematológiai őssejt transzplantáció. Ezek a gyógyszerek az alkalmazásukat követően több hónapig vagy több évig is képesek a betegség aktivitását féken tartani.



DR. RAJDA CECÍLIA

PhD, egyetemi docens,
Szegedi Tudományegyetem,
Neurológiai Klinika

01. TÁBLÁZAT

Sclerosis multiplex terápiák, 2019. Szürkével a biohasonló, pirossal a NEAK-engedélyhez kötött készítményeket tüntettük fel. A lila szín az EMA által még nem befogadott készítményt mutatja, feketével azokat a gyógyszereket tüntettük fel, melyek támogatással írhatók neurológus által

1.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Interferon béta-1a/PEGilált ▶ Interferon béta-1a ▶ Interferon béta-1b ▶ Glatiramer acetát ▶ Dimetil-fumarát ▶ Teriflunomid 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Im. heti 1x/sc. 2 hetente</i> Sc. heti 3x Sc. másnaponta Sc. heti 3x P. os 2x1 tbl. P. os 1x1 tbl. 	<ul style="list-style-type: none"> AVONEX/PLEGRIDY REBIF BETAFERON/EXTAVIA COPAXONE/REMUREL TECFIDERA AUBAGIO
2.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Natalizumab ▶ Fingolimod ▶ Okrelizumab ▶ Kladribin 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Iv. havonta 1x</i> P. os 1x1 tbl. Iv. 6 havonta 1x P. os 2 ciklus 12 hónap különbséggel 	<ul style="list-style-type: none"> TYSABRI GILENYA OCREVUS MAVENCLAD
3.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alemtuzumab ▶ Rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Iv. 2 ciklus 12 hónap különbséggel</i> Iv. 6 havonta 	<ul style="list-style-type: none"> LEMTRADA MABTHERA (+OGYÉI eng.)
4.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Őssejt-transzplantáció ▶ Siponimod ▶ (Mitoxantron)* 	<ul style="list-style-type: none"> 1x P. os 1x1 tbl. <i>Iv. 3 havonta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> HSCT (+OGYÉI eng.) Mayzent (FDA) (NOVANTRONE)

*A mitoxantron használata jelentősen visszaszorult az új SM-gyógyszerek megjelenésével, illetve kedvezőtlen mellékhatásprofilja miatt

A következőkben az immunrekonstitúciós gyógyszerek közül az alemtuzumab, a cladribin és az okrelizumab terápiás alkalmazását ismertetjük részletesebben.

Alemtuzumab

Ajánlott adagolása: 12 mg/nap, intravénás infúzióban, két kezelési cikluson keresztül. Kezdeti kezelési ciklus: 12 mg/nap öt egymást követő napon (teljes dózis: 60 mg). Második kezelési ciklus: 12 mg/nap három egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg), amit 12 hónappal az első kezelési ciklus után adnak be (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135036/anx_135036_hu.pdf, hozzáférés: 2019.07.19.).

Javallat: relabáló-remittáló aktív sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegek számára. Az aktív betegséget klinikai és képalkotó jellemzők alapján határozzák meg. Jelenleg mind az EMA, mind az FDA legalább két immunmoduláns terápiára nem megfelelően reagáló páciensek számára javasolja a

gyógyszert. Korábban terápiáiban betegek is kaphatták (https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/DHPC%20-%20Lemtrada_signed.pdf).

Hatásmechanizmus. Az alemtuzumab CD52-ellenes monoklonális ellenanyag, mely megtalálható a limfociták és kisebb mértékben a monociták, makrofágok, eozinofil és NK sejtek felszínén. Mivel a csontvelőből származó éretlen limfocita prekursor sejtek nem tartalmaznak CD52-t, így azokra nem hat a gyógyszer. Az alemtuzumab sejtmediált és komplementmediált citotoxikus és apoptotikus mechanizmusokkal tartós limfocitadepléciót okoz. Az ősi immunrendszer kevésbé érintett, a betegek kb. 10%-ánál fordul elő jelentősebb neutropenia.^{2,3}

A különböző limfociták repopulációja különböző időt vesz igénybe. Jellegetesen a B-sejtek számának növekedése hamarabb következik be, mint a T-sejteké. Ez az aránytalanság vezethet a másodlagosan kialakuló immunbetegségekhez is.^{2,3}

Mellékhatások. A leggyakoribb mellékhatás a citokinfelszabadulás, mely csalánkiütéssel, nehézlégzéssel, vérnyomáseséssel járhat. Kiküszöbölésére szteroidterápiában, antihisztamin és NSAID premedikációban részesülnek a páciensek. Herpeszvírus-profilaxisként 2×200 mg acyclovirt is kapnak 1 hónapig. Az esetek 30–40%-ában másodlagosan kialakuló immunbetegségek jelentkeznek. A leggyakoribb a pajzsmirigybetege, melynek megjelenési csúcsa a harmadik évben van. Ezenkívül a betegek kb. 3%-ánál immunmediált thrombocytopenia jelentkezett, 0,1%-nál veseérintettség, és legutóbb az infúziót követően stroke-ot is leírtak.³ Az új rendelkezések szerint a májfunkciót is kell követni, valamint az infúzió ideje alatt a vérnyomásra kell figyelni (https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/DHPC%20-%20Lemtrada_signed.pdf).

Hatásosságát placebokontrollos vizsgálatban nem nézték. IFN β-1a sc. injekcióval szemben vizsgálták terápiáiban és korábban IMT-ben részesülő betegeknel (CAREMS-I és -II).^{4,5} A CAREMS-I vizsgálatban⁵ 376 páciens kapott alemtuzumabot és 187 beteg 44 mg INF β-1a injekciót sc. Az alemtuzumabbal kezelték között az éves relapsusráta (ARR) 55%-kal csökkent a másik gyógyszeres csoporthoz képest. A betegségaktivitást nem mutatók aránya (no evidence of disease activity, NEDA-3) 39% volt 2 év után. A CAREMS-II-ben⁴ 426 beteg kapott alemtuzumabot, akiket korábban más IMT hatástalansága miatt eszkaláltak, míg 202 részesült sc. 44 mg INF β-1a injekcióban. Az ARR 49% volt, és a NEDA-3 2 év után a betegek 39%-ánál jelentkezett. Az 5 éves követés alatt a betegek 59,8%-ának nem volt szüksége további terápiára, és a NEDA aránya 58,2% volt.⁶ Egy obszervációs követéses vizsgálatban a 87 páciens 7 évet követően javult vagy stabil EDSS-t mutatott.⁷

Megfontolások. Kellő tapasztalattal rendelkező egészségügyi személyzet és a mellékhatások menedzseléséhez megfelelő felszereltségű háttér szükséges. Másik terápiáról történő váltáskor egyes gyógyszereknél ún. kimosási periódust érdemes tartani. Nem ajánlatos inaktív vagy más immunmoduláns terápián betegségaktivitást nem mutató pácienseknél alkalmazni. Speciális *Listeria*-diétát érdemes tartani a betegeknek az infúziót követő 4 hónapban és közvetlenül előtte. A várandósságot tervező nők lehetőleg a második ciklus után 4 hónapig védekezzenek, és ezt követően hagyják el a fogamzásgátlást. Rossz compliance esetén mérlegelni kell, hogy a beteg képes-e együttműködni a mellékhatások monitorozásában, azaz a havonta, 5 éven át végzendő vér- és vizeletvizsgálatokban.³

Kladribin

Adagolás. A gyógyszer ajánlott kumulatív dózisa 3,5 mg/ttkg 2 éven át, amit évente egy, 1,75 mg/ttkg dózisu kúra formájában kell alkalmazni. Itt is minden kúra 2 kezelési hétből áll, az egyik az adott kezelési év első hónapjának kezdetére, a másik pedig az adott kezelési év második hónapjának kezdetére esik. Mindegyik kezelési hét 4 vagy 5 nappól áll, melyeken a beteg testtömegtől függően 10 mg-ot vagy 20 mg-ot (egy vagy két tablettát) kap a készítményből napi egyszeri adagban. A két kúra elvégzése után további kladribinkezelés nem szükséges a harmadik és a negyedik évben (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/ anx_138481_hu.pdf, hozzáférés: 2019.07.19.).

Javallat. Klinikailag vagy képpalkotó vizsgálatokkal igazolt aktív betegség esetén javasolják a használatát az SM relabáló formáiban szenvedő felnőtt betegek kezelésére, SM-terápiában jártas orvos javaslatára (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/ anx_138481_hu.pdf).

Hatásmechanizmus. A kladribin kis, szintetikus molekula, mely a limfocitaszámot csökkenti. A periférián és a központi idegrendszerben is hat, mivel átjut a vér-agy gáton. Szintetikus purinnukleotid-analóg, mely ellenáll az adozin-deamináz enzimnek, de intracellulárisan foszforilálódik a deoxicitidin-kináz enzim által. Aktív metabolitja, a kladribin-trifoszfát felhalmozódik a sejtben, a celluláris metabolizmus zavarát és DNS-károsodást idéz elő, mely végül apoptózishoz vezet. Mivel a limfocitákban magas ennek az enzimnek a szintje, így szelektíven hat a limfocitákra. Leginkább a CD4⁺ és CD8⁺ sejteket veszi célba, és gyorsabb, de inkább átmeneti hatást fejt ki a CD19⁺ B-sejteken. Több mint három évtizedes tapasztalat gyűlt fel a használatáról az onkológiában, ahol hajassejtes leukaemiában használják.^{1,2}

Mellékhatások. A leggyakoribb mellékhatás, a lymphocytopenia a második hónap körül a legkifejezettebb. A tbc és látens vírusfertőzések potenciális aktiválódása miatt a vírusok jelenlétének kizárása kötelező a terápia kezdete előtt. Az opportunista fertőzések nem jellemzők, kivéve a herpes zoster, mely gyakrabban fordult elő a kladribin csoportban. Hosszú távon a daganatok előfordulása nem gyakoribb, mint az átlagnépességben.^{2,8}

Hatásosság. A CLARITY placebokontrollos vizsgálatban⁹ (kladribin 3,5 mg/ttkg, n=402; 5,25 mg/ttkg, n=411 és placebo, n=379) az ARR-t 58%-kal csökkentette 3,5 mg/ttkg dózisban alkalmazva, a NEDA-3 2 év után 44% volt.¹⁰ A CLARITY kiterjesztéses vizsgálatában¹¹ az ARR alacsony maradt, függetlenül attól, hogy a limfocitaszám normalizálódott.^{1,2}

Megfontolások. Kellő tapasztalattal rendelkező egészségügyi személyzet és a mellékhatások menedzseléséhez megfelelő felszereltségű háttér szükséges. Másik terápiáról történő váltásnál a terápia megkezdésekor a limfocitaszámnak a normál tartományban kell lennie. Ha a második ciklus kezdete előtt a limfocitaszám nem éri el a 0,8 G/l-t, a kezelést akár 6 hónapig halasztható. Bizonyos gyógyszereknél ún. kimosási periódust érdemes tartani. Ne adjuk inaktív betegségben vagy más immunmoduláns terápián betegségaktivitást nem mutató esetekben. A fogamzásgátlást a kladribin szedését követően ajánlják mind a gyógyszerrel szedő nőknek, mind a gyógyszert szedő férfiak partnereinek. Speciális diétát nem igényel. A vérkép monitorozása nem ró nagy terhet a betegre, rosszabb compliance mellett is megfontolható terápia.^{1,2}

Okrelizumab

Adagolás. A kezdő 600 mg-os dózist két külön intravénás infúzióban kell beadni; elsőként egy 300 mg-os infúziót, majd 2 hét elteltével egy második, 300 mg-os infúziót adunk. A további dózisokat 6 havonta egyszeri 600 mg intravénás infúzióban alkalmazzák. A kezdő dózist követő első 600 mg-os dózist 6 hónappal a kezdő dózis első infúziója után kell beadni. Az egyes dózisok között tartandó minimális időtartam 5 hónap (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_hu.pdf, hozzáférés: 2019.07.19.).

Javallat. Klinikailag vagy képpalkotó vizsgálatokkal igazolt aktív betegség esetén javasolható a használata az SM relabáló formáiban szenvedő felnőtt betegek kezelésére. Egyedülálló javallata a többi gyógyszerhez képest, hogy a korai primer progresszív SM-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére is javallt (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_hu.pdf, hozzáférés dátuma: 2019.07.19.).

Hatásmechanizmus. Az okrelizumab humanizált anti-CD20 monoklonális ellenanyag, mely mind a relabáló, mind a primer progresszív kórformában hatásosnak bizonyult. Bár az SM-et T-sejt-mediált betegségnek tartjuk, a B-sejtekre ható terápiák sikeressége más megvilágításba helyezte a patomechanizmusáról alkotott képünket.¹²

A B-sejtek antigén-prezentáló sejt-ként funkcionálva aktiválhatják a T-sejteket, és proinflammátoros (IL6, IFN- γ , tumornekrózis faktor), valamint antiinflammátoros citokineket (IL10) termelnek, melyek regulálják az immunfolyamatokat. A belőlük képződő érett plazmasejtek ellenanyagot termelnek, ez váltja ki az SM-ben több mint 90–95%-ban előforduló oligoklonális gammopathiát (OGP). Az OGP jelenléte a tünetek időbeli disszeminációjának a bizonyítéka az új diagnosztikus kritériumrendszer alapján. Az SM progressziójával a KIR-ben a patológiás folyamatok kompartmentalizációját figyelték meg, azaz a B-sejt-dús meningeális aggregátumok a subpialis corticalis léziókkal gyakrabban fordulnak elő szekunder progresszív SM-ben. A CD20 molekula transzmembrán fehérje, melynek funkciója ma még kevésbé ismert. Leggyakrabban a B sejt vonal felszínén található, de a T-sejtek egy kis részének felszínén szintén megtalálható. A rituximabhoz képest nagyobb ellenanyag-mediált és sejtmediált hatással és csökkent komplementfüggő citotoxikus hatással bír, a humanizált ellenanyag tulajdonsága miatt kevésbé immunogén, jobb haszon/ kockázat profillal rendelkezhet.¹³

Mellékhatások. Minden infúzió előtt premedikációt kell alkalmazni az infúziós (citokinfelzabradulási) reakció gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében (100 mg intravénás metilprednizolon és antihisztamin kb. 30–60 perccel minden egyes okrelizumab infúzió előtt; ezenkívül adható lázcsillapító, pl. paracetamol). Az infekciók közül a súlyosak nem voltak jellemzők, inkább felső légúti és bőrt érintő herpeszvírus-fertőzések jelentkeztek gyakrabban.¹³

Hatásosságát az OPERA I és II randomizált (1:1), multicentrikus, kettős vak és kettős placebós (double dummy) vizsgálatban INF β 1a injekcióval szemben bizonyították.¹⁴ Az ARR 46%-kal, illetve 47%-kal csökkent. A NEDA-3 47,9%-ra és 47,5%-ra nőtt az okrelizumabra váltás miatt, de ezeket az eredményeket a statisztikai módszer miatt kritizálták.¹³

Az ORATORIO vizsgálatban 15 primer progresszív SM-ben szenvedő betegnekél is 32,9%-kal csökkentette az aktív ágon a 12 hetes betegségprogresszió arányát.¹³

Megfontolások. Kellő tapasztalattal rendelkező egészségügyi személyzet és a mellékhatások menedzseléséhez megfelelő felszereltségű háttér szükséges. Másik terápiáról történő váltásnál a terápia megkezdésekor normál limfocitaszám szükséges. Bizonyos gyógyszereknél ún. kimosási periódust érdemes tartani. Ne alkalmazzuk inaktív esetekben vagy más immunmoduláns terápián betegségaktivitást nem mutató páciensek kezelésére. A fogamzásgátlást az okrelizumab szedését követően 12 hónapig kell folytatni, azaz várandósságot tervező nőknél más gyógyszer választása jön inkább szóba.¹⁶ Speciális diétát nem igényel. A laborparaméterek monitorozása nem ró nagy terhet a betegre, rosszabb compliance mellett is megfontolható terápia.¹⁷

Összegzés

Ezek az utóbbi években elérhetővé vált terápiák nagy hatékonyságuk, hosszan, a gyógyszereszedés idején túlmutató terápiás hatások révén megváltoztatták az eddigi gondolkodást az SM gyógyszeres stratégiájáról. Egyértelművé vált az idejekorán elkezdett megfelelő hatékonyságú terápia jelentősége az SM kórlefolásában.

Több más szempont is látóterbe került, mely a kevésbé hatásos terápiáknál nem okozott fejtörést, pl. a latens vírusfertőzések fellángolása. Az IRT-k megkezdése előtt fontos a védőoltások kellő átgondolása, a vakcinálás és a terápiakezdet közötti idő betartása.

Az IRT-k alkalmazása során kimutattak gyógyszerellenes antitesteket (anti-drug antibodies, ADA), de ezek neutralizáló hatása csekélynek bizonyult.¹⁷ Így, ha tömegesen nem is okoz gondot, a terápiára nem kellő választ adó esetekben érdemes lehetőségként számon tartani.

Szakértők csoportjai arra mutatnak rá, hogy az IRT-eket a betegség kezdetén alkalmazva, kitűnő eredmények érhetők el a betegség hosszú távú lefolásában, melynek során hosszabb, akár éveken át tartó, betegségaktivitástól mentes periódusokról beszélhetünk.³

Levelezési cím: rajda.cecilia@med.u-szeged.hu

Irodalom:

- Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017;14(4):874–887
- Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Advances Neurol Disord* 2019;12:1756286419836913
- Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM, et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs* 2017;31(1):33–50
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829–1839
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819–1828
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017;89(11):1117–1126
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208–215
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis* 2018;24(12):1594–1604
- Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012;1(1): 49–54
- Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji AK, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Advances Neurol Disord* 2018;11:1756285617753365
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010;362(5):416–426
- Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20(+) B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017;14(4):835–841
- Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Advances Neurol Disord* 2018;11:1756286418773025
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2017;376(3):221–234
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2017;376(3):209–220
- Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: Association of British Neurologists' Guidelines 2019;19(2):106–114
- Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an Era. *Annals of Neurology* 2018;83(1):13–26

© 2009 - 2019 Professional Publishing