



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Tatalaksana *Multiple Sclerosis*

Yohanes Jafar

Dokter Umum di Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Multiple sclerosis adalah suatu kelainan autoimun, yaitu sistem kekebalan tubuh sendiri yang menyerang sistem saraf pusat. Gejalanya sangat beragam, seperti penurunan penglihatan pada salah satu mata, penglihatan ganda, kelainan sensorik, dan gangguan keseimbangan. Prevalensi global kelainan ini sangat beragam; di Indonesia, termasuk jarang. MRI dapat membantu menegakkan diagnosis. Belakangan ini banyak obat-obat golongan DMAMS (*disease-modifying agents for MS*) yang ditujukan untuk mengurangi progresivitas dan relaps penyakit ini. Pemilihan obat DMAMS sebaiknya juga memperhatikan efek samping obat dan kenyamanan pasien.

Kata kunci: Autoimun, *disease-modifying agents for MS*, *multiple sclerosis*, tatalaksana

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an autoimmune disorder that the body's own immune system attacks the central nervous system. The symptoms of these disorders are very diverse, such as loss of vision in one eye, double vision, sensory abnormalities, and balance disorders. Globally, the prevalence of this disorder varies between regions, it is considered rare in Indonesia. MRI can help diagnose this disorder. Drugs from DMAMS (*disease-modifying agents for MS*) group are intended to reduce progression and relapse. DMAMS drug selection should also consider potential side effects and patient comfort. **Yohanes Jafar. Management of Multiple Sclerosis**

Keywords: Autoimmune, *disease-modifying agents for MS*, management, multiple sclerosis

PENDAHULUAN

Multiple sclerosis (MS) adalah suatu penyakit autoimun yang mempengaruhi sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang). Penyakit ini disebabkan oleh kerusakan selubung mielin, sehingga sinyal saraf menurun/ melambat, bahkan berhenti. Kerusakan ini akibat inflamasi karena sistem kekebalan tubuh menyerang sistem saraf. Hal ini bisa mengenai otak, saraf optikus, dan sumsum tulang belakang.¹

Hingga saat ini penyebabnya tidak diketahui, sebagian besar percaya disebabkan oleh virus atau kelainan genetik, atau keduanya.¹ Selain itu, faktor lingkungan juga dapat turut berperan. Seseorang dengan riwayat keluarga positif sedikit lebih berpotensi terkena penyakit ini.¹

EPIDEMIOLOGI

Secara global, prevalensi MS adalah sebesar 30 per 100.000 orang (*range* 5-80) (WHO).²

Secara regional, prevalensi masing-masing daerah adalah sebagai berikut:² Eropa 80 per 100.000, Mediterania Timur 14,9, Amerika 8,3, Pasifik Barat 5, Asia Tenggara 2,8, serta Afrika 0,3 per 100.000.

Negara dengan tingkat penghasilan tinggi akan memiliki prevalensi MS lebih tinggi (89 per 100.000), diikuti oleh negara penghasilan menengah (32), negara berpenghasilan rendah (0,5).² Sedangkan tingkat insidens global adalah sebesar 2,5 per 100.000 (rentang 1,1 – 4). Paling besar ditemukan di Eropa (3,8), kemudian Mediterania Timur (2), Amerika (1,5), Pasifik Barat (0,9), dan Afrika (0,1). Tidak ada data untuk wilayah Asia Tenggara.²

Dalam penelitian Mackenzie, dkk. disebutkan bahwa prevalensi MS di UK mengalami peningkatan dari tahun 1990 sekitar 2,4% per tahun (95% CI 2,3% s/d 2,6%) mencapai 285,8 per 100.000 wanita (95% CI 278,7 s/d 293,1) dan 113,1 per 100.000 pria (95% CI 108,6

s/d 117,7) pada tahun 2010. Angka kejadian tertinggi adalah pada usia 40 dan 50 tahun, dan prevalensi maksimumnya adalah usia 55 dan 60 tahun.³

Berdasarkan penelitian Langer, dkk., ras kulit hitam memiliki insidens lebih besar (10,2; 95% CI 8,4 s/d 12,4; $p < 0,0001$) daripada Hispanik (2,9; 95% CI 2,4 s/d 3,5; $p < 0,0001$), Asia (1,4; 95% CI 0,7 s/d 2,4; $p < 0,0001$) ataupun kulit putih (6,9; 95% CI 6,1 s/d 7,8). Selain itu, wanita kulit hitam memiliki risiko MS lebih tinggi (*risk ratio* 1,59; 95% CI 1,27 s/d 1,99; $p = 0,0005$), sedangkan pria kulit hitam memiliki risiko MS yang sebanding dengan kulit putih (*risk ratio* 1,04; 95% CI 0,67 s/d 1,5).⁴

Hingga saat ini belum ada data spesifik gambaran epidemiologi di Indonesia; di RSCM dalam kurun 1,5 tahun 14 orang didiagnosis MS.⁵

Alamat Korespondensi email: yohanes.jafar@gmail.com



KLINIS¹

Gejala penyakit ini sangat beragam, karena lokasi dan beratnya serangan berbeda. Serangan dapat berlangsung selama beberapa hari, minggu, atau bulan. Serangan akan diikuti oleh periode penurunan gejala atau bahkan tanpa gejala sama sekali, disebut periode remisi. Penyakit ini bisa makin memburuk tanpa periode remisi.

Demam, mandi air hangat, paparan sinar matahari, dan stres dapat memicu atau memperberat serangan. Walau ada periode remisi, serangan dapat kembali (periode relaps). Salah satu gejala umum yang sering adalah kelelahan, terutama di sore hari.

Setiap bagian otak atau sumsum tulang belakang dapat terserang kelainan ini:

Gejala terkait penglihatan:

- Penglihatan ganda
- Tidak nyaman pada mata
- *Rapid eye movement*
- Kehilangan penglihatan (umumnya satu mata terlebih dahulu)

Gejala terkait otot:

- Hilang keseimbangan
- Spasme atau kaku otot
- Baal atau sensasi abnormal di berbagai area
- Kesulitan menggerakkan tangan atau kaki
- Kesulitan berjalan
- Kesulitan melakukan gerakan kecil dan perlu koordinasi
- Tremor pada satu atau lebih tangan atau kaki
- Kelemahan satu atau lebih tangan atau kaki

Gejala terkait pencernaan dan berkemih:

- Konstipasi dan inkontinensia feses
- Sulit memulai berkemih
- Sering berkemih
- Keinginan kuat berkemih (*urgency*)
- Inkontinensia urin

Baal, *tingling*, atau nyeri:

- Nyeri wajah
- Spasme otot nyeri
- Rasa geli/*tingling*, seperti ada yang merayap atau perasaan terbakar pada tangan dan kaki

Gejala otak dan saraf lainnya:

- Penurunan rentang perhatian, keputusan

Tabel 1. Kriteria McDonald revisi tahun 2010

Gambaran Klinis	Data Penunjang yang Dibutuhkan untuk Diagnosis MS
Dua atau lebih serangan Bukti klinis objektif dari dua atau lebih lesi dengan adanya bukti riwayat serangan sebelumnya yang dapat dipercaya	Tidak ada, bukti klinis saja sudah cukup. Pemeriksaan tambahan (seperti MRI otak) jika ada akan lebih baik. Harus sesuai dengan gejala MS
Dua atau lebih serangan Bukti klinis objektif 1 lesi	Diseminasi ruang pada MRI atau ditunggu hingga adanya serangan klinis yang mengimplikasikan lokasi lain yang terlibat.
Satu serangan Adanya bukti klinis objektif dua atau lebih lesi	Diseminasi waktu pada MRI atau serangan klinis kedua.
Satu serangan Bukti klinis objektif satu lesi (sindrom klinis terisolasi)	Diseminasi ruang pada MRI atau menunggu serangan klinis kedua yang mengimplikasikan keterlibatan bagian sistem saraf pusat lain dan diseminasi waktu, didemonstrasikan oleh MRI atau serangan klinis kedua.
Perkembangan laten kelainan neurologik yang menunjukkan kemungkinan MS	Satu tahun perkembangan penyakit dan diseminasi ruang, yang didemonstrasikan oleh dua dari hal berikut: <ul style="list-style-type: none"> ■ Satu atau lebih lesi T2 pada otak, di daerah yang karakteristik MS ■ Dua atau lebih lesi fokal T2 di medula spinalis ■ Hasil positif pada CSF (<i>cerebrospinal fluid</i>)

Catatan: Serangan didefinisikan sebagai kelainan neurologik yang sering terjadi pada MS. Hal ini bisa didokumentasikan dari laporan subjektif atau observasi objektif, harus berlangsung minimal selama 24 jam. Serangan palsu (*pseudoattack*) dan episode paroksismal tunggal harus disingkirkan (dieksklusi). Untuk dapat dikelompokkan sebagai serangan yang berbeda, minimal harus memiliki rentang 30 hari antara *onset* serangan tersebut.

- yang buruk, dan kehilangan memori
- Kesulitan argumentasi dan memecahkan masalah
- Depresi atau perasaan sedih
- Pusing dan masalah keseimbangan
- Kehilangan pendengaran

Gejala seksual:

- Masalah ereksi
- Masalah lubrikasi vaginal

Gejala bicara dan menelan:

- Cadel atau sulit mengerti pembicaraan
- Kesulitan mengunyah dan menelan

DIAGNOSIS

Beberapa cara diagnosis:⁶

- MRI (*magnetic resonance imaging*). Merupakan pencitraan pilihan untuk konfirmasi dugaan MS dan untuk memantau perjalanan penyakit.
- *Evoked potential*: digunakan untuk identifikasi lesi subklinik, meskipun tidak spesifik untuk MS.
- Pungsi lumbal: dapat berguna jika tidak tersedia MRI atau jika temuan MRI non-diagnostik. Cairan serebrospinal dievaluasi untuk adanya berkas oligoklonal dan produksi IgG (*immunoglobulin G*) intrathekal.

Salah satu kriteria diagnosis adalah kriteria diagnosis McDonald (**Tabel 1**). Kriteria ini pertama kali dibuat pada tahun 2001 dan kemudian direvisi pada tahun 2005 dan

2010. Kriteria ini terdiri dari kombinasi gejala klinis, pencitraan, dan tes paraklinis (CSF/*cerebrospinal fluid, evoked potentials*).^{7,8}

Terdapat revisi terkait kriteria gambaran MRI pada MS oleh kelompok studi MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*). Rekomendasi ini terutama terkait dengan kriteria diseminasi ruang, sehingga diharapkan mampu memberikan diagnosis yang lebih akurat.⁹

Perubahan kriteria diseminasi dalam ruang adalah bahwa suatu gambaran dikatakan memenuhi kriteria diseminasi ruang jika memenuhi minimal dua poin berikut ini:¹⁰

- Tiga atau lebih lesi periventrikuler
- Satu atau lebih lesi infratentorial
- Satu atau lebih lesi sumsum tulang belakang
- Satu atau lebih lesi saraf optik
- Satu atau lebih lesi kortikal atau jukstakortikal

Kriteria McDonald sebelumnya hanya menggunakan kriteria 1 lesi T2 pada 2 dari 4 daerah berikut, yaitu: periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, dan sumsum tulang belakang.⁸

KLASIFIKASI⁶

MS dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori, tergantung kriteria klinik, termasuk frekuensi relaps, waktu berjalannya penyakit, dan perkembangan lesi pada MRI.



Tabel 2. Jenis DMAMS¹³

Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping	Peringatan/Perhatian
<i>Glatisamer acetate</i> 20 mg SC setiap hari atau 40 mg SC tiga kali seminggu. Indikasi: RRMS Kategori Kehamilan (KK): B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Meningkatkan diferensiasi Th2 dan sel T-reg yang menyebabkan penekanan dari inflamasi di susunan saraf pusat ■ Meningkatkan pelepasan faktor neurotropik dari sel imun ■ Penghapusan <i>myelin-reactive T-cells</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reaksi tempat penyuntikan ■ Lipoatrofi ■ Vasodilatasi, <i>rash</i>, dispnea ■ Nyeri dada 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reaksi sementara segera pasca-injeksi (<i>flushing</i>, nyeri dada, palpitasi, ansietas, dispnea, konstiksi tenggorokan, dan/atau urtikaria) ■ Lipoatrofi dan nekrosis kulit ■ Kemungkinan terjadinya efek pada respons imun
<i>Interferon beta 1a</i> IM 30 mcg setiap minggu, SC 22 mcg atau 44 mcg tiga kali seminggu. Indikasi: RRMS KK: C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Meningkatkan perubahan dari Th1-Th2 ■ Menurunkan lalu lintas faktor inflamasi yang melewati sawar darah otak ■ Menginhibisi presentasi antigen ■ Meningkatkan apoptosis dari sel T-autoreaktif 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Simptom seperti flu ■ Reaksi tempat penyuntikan ■ Peningkatan enzim hati ■ Penurunan sel darah putih 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Depresi, bunuh diri, psikosis ■ Peningkatan kadar transaminase hati (SGPT dan SGPT) ■ Reaksi alergi dan anafilaksis ■ Gagal jantung kongestif ■ Penurunan hitung daraf tepi ■ Kejang ■ Kelainan autoimun lainnya
<i>Interferon beta 1b</i> 0,25 mg SC selang satu hari. Indikasi: RRMS KK: C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Meningkatkan perubahan dari Th1-Th2 ■ Menurunkan lalu lintas faktor inflamasi yang melewati sawar darah otak ■ Menginhibisi presentasi antigen ■ Meningkatkan apoptosis dari sel T-autoreaktif 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Simptom seperti flu ■ Reaksi tempat penyuntikan ■ Peningkatan enzim hati ■ Penurunan sel darah putih 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Peningkatan kadar transaminase hati (SGPT dan SGPT) ■ Reaksi alergi dan anafilaksis ■ Depresi dan bunuh diri ■ Gagal jantung kongestif ■ Nekrosis tempat penyuntikan ■ Penurunan sel darah putih ■ Gejala seperti flu ■ Kejang
<i>Dimethyl fumarate</i> 240 mg PO dua kali sehari Indikasi: RRMS KK: C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Meningkatkan aktivitas antiinflamasi dan sitoprotektif yang dimediasi oleh jalur Nrf2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Flushing</i> ■ Gangguan gastrointestinal (nyeri abdomen, diare, dan mual) ■ Pruritus ■ <i>Rash</i> ■ Eritema 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Limfopenia ■ Infeksi oportunistik (PML) dilaporkan pada pasien yang mengonsumsi <i>fumarate</i> oral untuk psoriasis (jarang)
Fingolimod 0,5 mg PO per hari Indikasi: RRMS KK: C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Menghambat reseptor S1P pada limfosit, sehingga mencegah keluarnya limfosit dari organ getah bening sekunder 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nyeri kepala ■ Influenza ■ Diare ■ Nyeri punggung ■ Peningkatan enzim hati ■ Batuk ■ Bradikardia saat dosis pertama ■ Edema makuler ■ Limfopenia ■ Bronkitis/pneumonia (8% vs 4% pada plasebo) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bradikardia dan/atau blok atrioventrikular pada dosis pertama, sehingga diperlukan perhatian ekstra saat inisiasi terapi pada pengguna <i>beta-bloker</i> atau penghambat kanal kalsium ■ Risiko infeksi ■ Edema makuler-posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ■ Penurunan tes fungsi paru (FEV1). ■ Peningkatan kadar transaminase hati. (SGOT/SGPT) ■ Peningkatan tekanan darah ■ Wanita harus menghindari konsepsi untuk 2 bulan setelah terapi ■ Penurunan hitung limfosit untuk 2 bulan setelah terapi
<i>Teriflunomide</i> 7 mg atau 14 mg PO setiap hari. Indikasi: RRMS KK: X	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efek sitostatik pada limfosit T dan B perifer yang membelah cepat ■ Inhibisi sintesis <i>pyrimidine</i> secara <i>de novo</i> ■ Metabolit <i>leflunomide</i> (digunakan dalam RA/<i>rheumatoid arthritis</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Peningkatan ALT ■ Alopesia ■ Diare ■ Influenza ■ Mual ■ Parestesia ■ Memerlukan <i>cholestyramine</i> atau bilas arang aktif untuk mempercepat eliminasi 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hepatotoksik ■ Risiko teratogenitas ■ Penurunan neutrofil, limfosit, dan trombosit. ■ Risiko infeksi, termasuk tuberkulosis ■ Tidak boleh mendapatkan vaksinasi dengan virus hidup ■ Kemungkinan peningkatan risiko keganasan ■ Neuropati perifer ■ Gagal ginjal akut ■ Hiperkalemia karena terapi ■ Peningkatan <i>clearance</i> asam urat ginjal ■ Kelainan paru interstitial ■ Sindroma Steven-Johnson dan nekrolisis epidermal toksis ■ Peningkatan tekanan darah
<i>Mitoxantrone</i> 12 mg/m ² IV setiap 3 bulan; maksimum dosis kumulatif: 140 mg/m ² Indikasi: perburukan RRMS dan SPMS KK: D	<ul style="list-style-type: none"> ■ Penghambatan sintesis DNA dan perbaikannya ■ Menghambat proliferasi sel B, sel T, dan makrofag ■ Menghambat presentasi antigen seperti sekresi INF gamma, TNF, dan IL-2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perubahan sementara warna sklera dan urin menjadi biru ■ Mual ■ Alopesia ■ Kelainan menstruasi termasuk amenorhea dan infertilitas ■ Infeksi (URI, UTI, stomatitis) ■ Toksisitas jantung (aritmia, EKG abnormal, gagal jantung kognestif) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kerusakan jaringan lokal berat jika terjadi ekstrasvasasi ■ Kardiotoksitas ■ <i>Acute myelogenous leukemia</i> ■ Supresi sumsum tulang belakang (mieloid)
Natalizumab 300 mg IV setiap 28 hari Indikasi: RRMS KK: C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Menghambat $\alpha 4$integrine pada limfosit, sehingga menurunkan laju masuknya limfosit ke dalam susunan saraf pusat. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nyeri kepala ■ Lelah ■ Infeksi saluran kemih (UTI) ■ Infeksi saluran napas bawah ■ Artralgia ■ Urtikaria ■ Gastroenteritis ■ Vaginitis ■ Depresi ■ Diare 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PML (<i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>) ■ Peningkatan kadar transaminase hati dan bilirubin ■ Ensefalitis herpetika dan meningitis ■ Hipersensitivitas



Berdasarkan keseluruhan kriteria ini, dapat dibedakan menjadi:

- RRMS (*relapsing-remitting MS*): sekitar 85% kasus. Pasien dengan kelainan ini akan mengalami periode sementara relaps, kemudian eksaserbasi saat muncul gejala baru. Sebagian besar pasien RRMS akan menjadi SPMS pada saat tertentu.
- SPMS (*secondary progressive MS*): gejala akan memburuk seiring waktu. Perburukan dapat disertai atau tanpa relaps dan remisi.
- PPMS (*primary progressive MS*): tipe MS yang jarang, hanya pada sekitar 10% pasien MS. PPMS dikarakteristikan dengan perburukan gejala secara perlahan-lahan sejak permulaan, tanpa relaps atau remisi.
- PRMS (*progressive-relapsing MS*): tipe MS yang sangat jarang (5%), PRMS dikarakteristikan dengan perburukan penyakit secara stabil sejak permulaan, disertai relaps akut, tetapi tanpa remisi, dengan atau tanpa pemulihan kondisi.

TERAPI⁶

Hingga saat ini belum ada obat yang diketahui dapat menyembuhkan secara sempurna. Terapi hingga saat ini adalah yang memperlambat perjalanan penyakit. Tujuan terapi lebih untuk mengendalikan gejala/serangan dan mempertahankan kualitas hidup normal pasien.

Secara umum beberapa modalitas terapi, antara lain:

- Terapi fisik
- Penggunaan alat bantu
- Pola hidup sehat
- Olahraga yang sudah terprogram
- Suplemen dan vitamin D
- Obat-obatan

Beberapa pilihan terapi untuk membantu meringankan kelainan, antara lain:

1. **NICE Guideline 2014**¹¹
Untuk mengatasi relaps akut, terapi yang direkomendasikan adalah kortikosteroid, yaitu *methylprednisolone* 0,5 g oral setiap hari selama 5 hari. Dapat dipertimbangkan dosis 1 g/hari untuk 3-5 hari sebagai alternatif.

2. **Guideline NICE 2002**¹²
Didasarkan pada keefektifan biaya, INF-beta adalah yang terbaik.

Untuk keadaan relaps dapat digunakan obat-obatan seperti:⁶

1. *Plasmapheresis* (pertukaran plasma) dapat digunakan untuk jangka pendek pada serangan berat yang tidak dapat menggunakan *steroid* atau *steroid* tidak efektif.
2. *Dexamethasone* sering digunakan untuk mengatasi mielitis transversa akut dan ensefalitis diseminata akut.
3. Obat imunomodulator sering disebut DMAMS (*disease-modifying agents for MS*) (**Tabel 2**); sebagian besar jenis ini telah disetujui untuk MS yang relaps. Obat golongan ini dipercaya mampu

menurunkan progresivitas dan relaps.

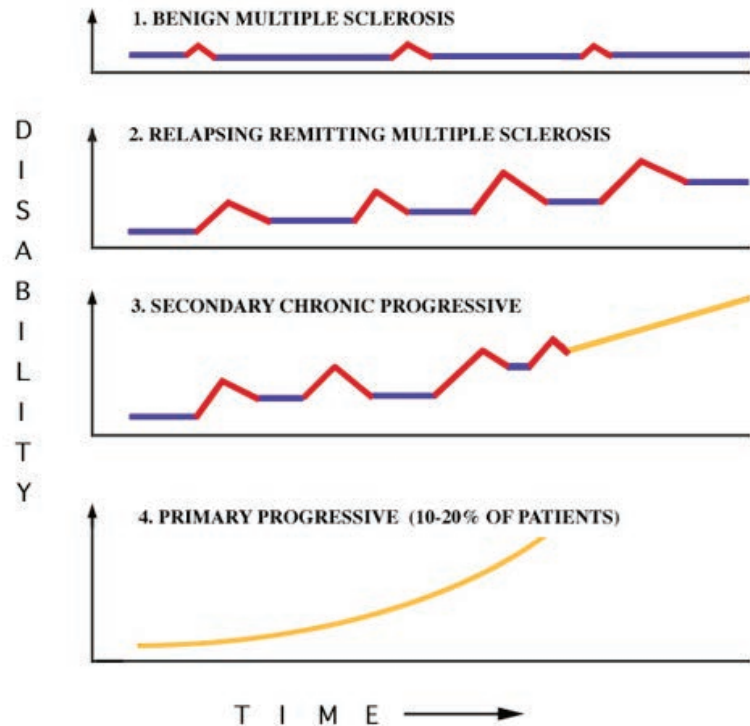
RINGKASAN

Multiple sclerosis (MS) adalah penyakit autoimun yang menyerang sistem saraf pusat. Prevalensinya sekitar 30 per 100.000 orang, tidak merata di semua daerah. MRI digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis. Tatalaksana meliputi: terapi fisik, penggunaan alat bantu, pola hidup sehat, pola olahraga terprogram, suplemen dan vitamin D, serta obat-obatan. Untuk fase akut dapat digunakan *methylprednisolone*, *plasmapheresis*, dan *dexamethasone*. Untuk mengurangi progresivitas dan relaps dapat digunakan obat-obat DMAMS (*disease-modifying agents for MS*).

Classification

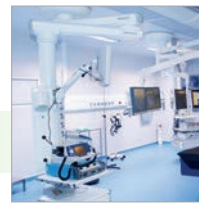
Click on graphs 1-4 for a description.

— Stable
— Relapse
— Progression



DAFTAR PUSTAKA

1. Board ADAME. Multiple sclerosis. PubMed Health [Internet]. 2013 Sep 25 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0001747/>
2. WHO | Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008 [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug 29]. Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/



3. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O'Riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: A descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(1):76–84.
4. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology* 2013;80(19):1734–9.
5. Media KC. Apa itu penyakit “multiple sclerosis”? - Kompas.com [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://health.kompas.com/read/2016/01/27/090100123/Apa.itu.Penyakit.Multiple.Sclerosis>.
6. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Multiple sclerosis. PubMed Health [Internet]. [cited 2015 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024311/>
7. Medscape. Multiple sclerosis workup: Approach considerations, McDonald criteria for MS diagnosis, blood studies [Internet]. [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1146199-workup?pa=50NUcOmtyycxgMjnhjbTcA5dR4fZ4JEID%2B73befQcdGI84ZpGHwzrg2AZRCzb6QcFrqow%2Bf2%2F37XuRaZT6JAA%3D%3D#c8>
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
9. Medscape. New recommendations on MRI diagnosis of multiple sclerosis [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2016 Oct 4]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/858639>
10. Rovira A, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471–82.
11. Multiple sclerosis in adults: Management | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Oct 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-recommendations>
12. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis | 7-implementation | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2002 Jan 23 [cited 2014 Nov 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32/chapter/7-implementation>
13. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. The use of disease modifying therapies in multiple sclerosis: Principles and current evidence [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 10]. Available from: http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/DMT_Consensus_MS_Coalition.pdf