



ORIGINAL ARTICLE

국내 병원 기반 다발성경화증 역학 조사

김수현^a 이은재^b 민주홍^c 김성민^d 신하영^e 권영남^e 김우준^f 오지영^g 김준순^h 백설희ⁱ 주인수^j 홍윤호^k 박민수^l
 손은희^m 남태승ⁿ 오선영^o 허소영^o 이태경^q 양지원^r 김선영^s 석홍열^t 김남희^u 신진홍^v 봉정빈^w 권순욱^x 오성일^{y,z}
 조은빈^{aa} 신현준^{bb} 이형수^{cc} 박기홍^{dd} 김우경^{ee} 배종석^{ee} 김호진^a

국립암센터 신경과^a, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과^b, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과^c, 서울대학교 병원 신경과^d, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^e, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 신경과^f, 건국대학교병원 신경과^g, 분당서울대학교병원 신경과^h, 고려대학교 안암병원 신경과ⁱ, 아주대학교 의과대학 신경과학교실^j, 보라매병원 신경과^k, 박민수 신경과의원, 충남대학교병원 신경과^m, 전남대학교병원 신경과ⁿ, 전북대학교병원 신경과^o, 고신대학교 의과대학 신경과학교실^o, 순천향대학교부천병원 신경과^q, 가천대 길병원 신경과^r, 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 신경과^s, 계명대학교 동산병원 신경과^t, 동국대학교 일산병원 신경과^u, 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 신경과^v, 조선대학교병원 신경과^w, 인하대학교병원 신경과^x, 인제대학교 의과대학 부산백병원 신경과^y, 경희의료원 신경과^z, 창원경상국립대학교병원 신경과^{aa}, 전주병원 신경과^{bb}, 고려대학교 안산병원 신경과^{cc}, 서울의료원 신경과^{dd}, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과^{ee}

Multiple Sclerosis in Korea: A Hospital-Based, Multicenter, Epidemiological Study

Su-Hyun Kim, MD, PhD^a, Eun-Jae Lee, MD, PhD^b, Ju-Hong Min, MD, PhD^c, Sung-Min Kim, MD, PhD^d,
 Ha Young Shin, MD, PhD^e, Young Nam Kwon, MD^e, Woojun Kim, MD, PhD^f, Jeeyoung Oh, MD, PhD^g,
 Jun Soon Kim, MD^h, Seol-Hee Baek, MDⁱ, In Soo Joo, MD^j, Yoon-Ho Hong, MD, PhD^k, Min Su Park, MD^l,
 Eunhee Sohn, MD, PhD^m, Tai-Seung Nam, MD, PhDⁿ, Sun-Young Oh, MD, PhD^o, So-Young Huh, MD, PhD^o,
 Tae-Kyeong Lee, MD, PhD^q, Jiwon Yang, MD^r, Sunyoung Kim, MD^s, Hung Youl Seok, MD^t,
 Nam-Hee Kim, MD, PhD^u, Jin-Hong Shin, MD, PhD^v, Jeong Bin Bong, MD^w, Soonwook Kwon, MD^x,
 Seong-il Oh, MD, PhD^{y,z}, Eunbin Cho, MD, PhD^{aa}, Hyun-June Shin, MD^{bb}, Hyung-Soo Lee, MD^{cc},
 Kee Hong Park, MD^{dd}, Woo Kyung Kim, MD^{ee}, Jong Seok Bae, MD, PhD^{ee}, Ho Jin Kim, MD, PhD^a

Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea^a

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea^d

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^e

Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea^f

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea^g

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^h

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Koreaⁱ

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea^j

Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, Korea^k

Parkmins Neurology Clinic, Daegu, Korea^l

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea^m

Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Koreaⁿ

Department of Neurology, Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea^o

Address for correspondence: Ho Jin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-2438, Fax: +82-31-925-5524

E-mail: hojinkim@ncc.re.kr

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea^p
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea^q
Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea^r
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea^s
Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, Korea^t
Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea^u
Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Pusan, Korea^v
Department of Neurology, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea^w
Department of Neurology, Inha University Hospital, Incheon, Korea^x
Department of Neurology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea^y
Department of Neurology, Kyung Hee University Medical Center, Seoul, Korea^z
Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea^{aa}
Department of Neurology, Jeonju Hospital, Jeonju, Korea^{bb}
Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea^{cc}
Department of Neurology, Seoul Medical Center, Seoul, Korea^{dd}
Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea^{ee}

Background: In the present era of rapidly evolving treatment options, there is a need for better understanding of the epidemiology and current management of patients with multiple sclerosis (MS). A survey was conducted to determine the epidemiologic characteristics and the current treatment status of patients with MS in Korea.

Methods: In April 2022, we collected data on patients with MS, including number participating in follow up, sex ratio, current disease modifying treatment (DMT), and disability status (Expanded Disability Status Score, EDSS) from 30 major MS centers in Korea.

Results: A total of 1,290 patients with MS was identified, with a female to male ratio of 2.4:1. Geographically, 1,047 patients (81%) were being monitored at hospitals in the capital regions (Seoul, Incheon, and Gyeonggi-do), while 243 (19%) were receiving care at hospitals outside the capital regions. There were 1,199 patients on DMTs, with 876 (73%) taking drugs with moderate efficacy and 264 (22%) taking drugs with high efficacy. Patients with current EDSS score greater than 3.0 and 5.5 numbered 242 (20%) and 105 (9%), respectively.

Conclusion: The hospital-based prevalence survey revealed the number and geographical distribution of patients with MS in Korea.

Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(1):51-55, 2023

Key Words: Multiple sclerosis; Korea; Epidemiology; Disease-modifying therapies

Received
April 17, 2023

Accepted
June 1, 2023

I 서론

다발성경화증은 중추신경계에 자가면역성 만성 염증성 손상이 누적되는 신경학적 장애를 일으키는 질환으로 최근 20년간 그 진단 및 치료 전략이 급속한 속도로 발전해 왔다. 국내의 다발성경화증 역학 연구에 따르면, 발병률이 인구 10만 명당 3명으로 서구에 비해 현저히 낮고,^{1,2} 아직까지 완치의 방법은 없어 희귀 난치질환으로 분류되어 있지만, 최근 우수한 치료 효과를 갖는

다양한 기전의 질환조절 치료제들이 빠르게 개발되면서 질환 초기에 진단하여, 적극적으로 치료한다면 질환으로 인한 장애의 진행을 최대한 막을 수 있는 것으로 기대되고 있다. 다발성경화증의 진단은 단일 생물표지자가 없어, 정확한 진단을 위해서는 경험 있는 전문가의 상세한 문진 및 임상적, 영상학적 소견 평가가 요구된다.^{3,4} 따라서 유병률이 높아 환자 경험이 많은 서구에서도 다발성경화증의 오진은 지속적인 문제가 되고 있다.^{5,6} 이전에 발표된 국내의 다발성경화증 역학 연구들은 국민건강보험공

단(이하 건강보험) 자료를 바탕으로 다발성경화증 진단 코드 및 산정특례 코드를 이용한 연구들로 식별된 사례들이 실제 다발성경화증 진단이 맞는지 검증의 한계가 있으며,^{1,27} 국내에서 치료 중인 환자 숫자 및 치료제 현황에 대해 보고한 연구는 없었다. 국내의 다발성경화증 환자들의 치료 현황을 파악하는 것은 진료의 질을 평가하고, 향후 국내의 환경에 맞는 가이드라인 구축 및 다발성경화증 관련 보건의료정책의 수립에 중요한 기초자료가 될 것으로 기대한다. 따라서 본 연구에서는 신경과 전문의들을 대상으로 설문조사를 통해 추적 중인 다발성경화증 환자의 숫자 및 치료 현황에 대하여 조사하였다.

I 대상과 방법

2022년 4월, Atlas of MS⁸의 한국의 다발성경화증 환자 숫자 및 치료 현황에 대한 자료 요청에 따라, 우리는 다발성경화증 환자들이 의뢰되는 전국의 주요 병원들(상급종합병원 25개, 종합병원 4개, 개인의원 1개) 신경과 전문의들을 대상으로 현재 추적 중인 다발성경화증 환자 숫자, 지난 1년간 새로이 진단한 다발성경화증 환자 숫자, 성비, 사용 중인 질환조절 치료제 및 장애 정도(Expanded Disability Status Score, EDSS)에 대한 설문조사를 진행하였다.

I 결과

총 1,290명의 다발성경화증 환자들이 식별되었고, 이 중 조사 시점에서 질환조절 치료를 받는 환자는 1,199명(93%)이었다. 남녀 성비는 1:2.4로 여성에서 더 높은 유병률을 보였으며, 조사시점 기준 지난 1년간 새로이 진단된 다발성경화증 환자는 183명이

었다(여성 135명, 남성 48명). 지역별 분포를 살펴보면 수도권(서울, 경기, 인천)에서 전체 환자의 81%를 추적 관찰하고 있었으며(Fig. 1), 그중 특정 5개의 병원에서 전체 환자의 63%를 관리 중이었다. 치료를 받고 있는 1,199명의 환자 중에서 876명(73%)은 중등도 효과의 약물(베타 인터페론[interferon-beta], 글라티라머 아세트산염[glatiramer acetate], 디메틸 푸마르산염[dimethyl fumarate] 및 테리플루노마이드[teriflunomide])로 치료 중이었으며, 264명(22%)의 환자는 핀골리모드(fingoli-

Table 1. Type of current disease-modifying drugs of Korean patients with multiple sclerosis

Disease modifying therapy	Value (n=1,199)
Moderate efficacy	876 (73.0)
Interferon beta-1b	171 (14.0)
Interferon beta-1a	184 (15.0)
Peginterferon-beta 1a	7 (0.5)
Glatiramer acetate	57 (5.0)
Dimethyl fumarate	222 (18.5)
Teriflunomide	235 (20.0)
High efficacy	264 (22.0)
Fingolimod	123 (10.0)
Cladribine	84 (7.0)
Alemtuzumab	42 (4.0)
Natalizumab	15 (1.0)
Mitoxantrone	0 (0.0)
Off-label drugs	42 (3.5)
Azathioprine	15 (1.0)
Mycophenolate mofetil	7 (0.5)
Rituximab	20 (2.0)
Clinical trials	17 (1.5)
Others	17 (1.5)

Values are presented as number (%).

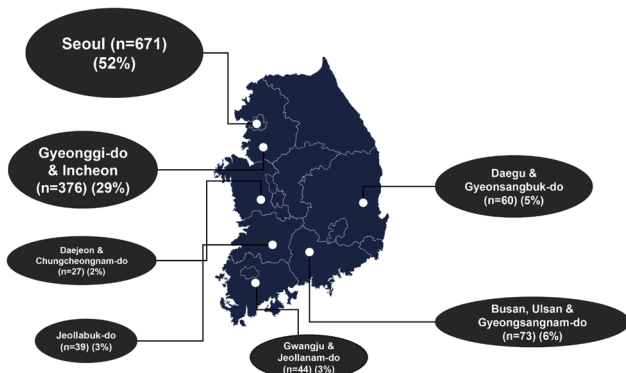


Figure 1. Geographical distribution of patients with multiple sclerosis in Korea. This survey lacked access to hospital data from Chungcheongbuk-do, Gangwon-do, and Jeju-do.

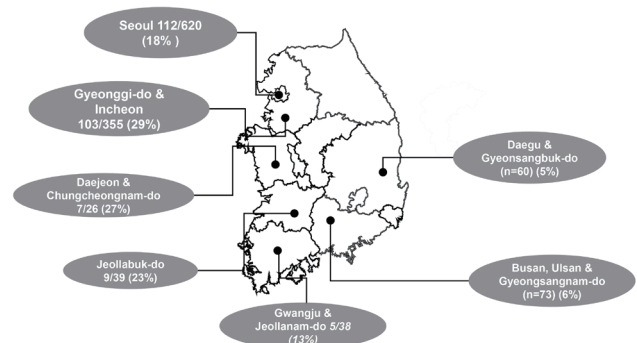


Figure 2. Frequency of patients on high-efficacy medications by region. This survey lacked access to hospital data from Chungcheongbuk-do, Gangwon-do, and Jeju-do.

mod), 클라드리빈(cladribine), 나탈리주맙(natalizumab) 또는 알렘투주맙(alemtuzumab)과 같은 높은 효과의 약물 치료를 받고 있었다(Table 1). 그 외 42명(3.5%)의 환자는 다발성경화증에서 승인되지 않은 면역억제 치료(아자티오프린[azathioprine], 미코페놀레이트 모페틸[mycophenolate mofetil] 또는 리툽시맙[rituximab])을 받고 있었으며, 17명(1.5%)은 임상 연구에 참여 중이었다.

중등도 효과 약물 중에서는 경구약제 사용 빈도는 52%로 자가주사제 48%보다 약간 높았으며, 높은 효과 약물 중에서는 핀골리모드가 47%로 가장 높았고, 클라드리빈이 32%로 그 뒤를 이었다. 지역별로 치료 중인 환자 중 높은 효과를 갖는 약물을 사용 중인 환자의 비율은 경기도가 각각 29%로 가장 높았고, 그 외 지역에 따라 13-27%의 약간의 차이를 보였다(Fig. 2). 치료제 중 가장 치료 효과가 높아 3차 약제로도 분류가 될 수 있는 나탈리주맙 및 알렘투주맙 치료는 대부분이 수도권내 병원에서만 시행되고 있었다. 신경학적 장애는 1,230명에서 평가가 되었으며, 그중 EDSS 3.0 이하가 988명(80%)이었으며, EDSS 3.5-5.5가 137명(11%), EDSS 6점 이상이 105명(9%)이었다. 지역별 EDSS 3.5 이상, 6점 이상의 환자 비율은 각각 서울 21%/10%, 경기 19%/7%, 충남 11%/11%, 경북 10%/3%, 경남 27%/14%, 전북 24%/5%, 전남 14%/2%였다.

I 고찰

다발성경화증은 국내에서는 유병률이 낮은 희귀질환이고, 경험 많은 신경과 전문의만이 신뢰도 있는 진단이 가능할 것이라는 것을 감안하여, 대한신경면역학회에서 지속적인 활발한 활동을 하고 있는 신경과 전문의가 있는 상급 종합병원 및 종합병원 25개를 포함하여 총 30개의 병원이 이 연구에 참여하였다. 특히 국내 수도권 및 경기 상급 종합병원 18개 중 17개 병원에서 연구에 참여하여 연구의 신뢰도가 높을 것으로 생각된다. 이번 설문조사에서는 현재 국내에서 의료관리를 받고 있는 다발성경화증 환자가 1,290명으로 확인되었으며, 그중 93%가 질환조절 치료를 받고 있었다. 이번 연구에서 확인된 다발성경화증 환자 숫자를 이전에 발표된 국내의 다발성경화증 역학 연구들에서 보고한 환자 숫자와 비교해보면 그 수가 현저히 낮다. 가장 먼저, 2010년에 발표한 연구에서는 2000년도에서 2005년의 건강보험 자료를 이용하여 G35 진단 코드로 식별하고, 38개의 병원의 신경과 전문의 네트워크를 이용하여 진단 타당성 평가를 시행하였고, 2005년 기준 1,681명의 다발성경화증 환자를 보고하였다.² 하지만 2005년에는 시신경척수염이 다발성경화증과 독립된 질환으로 구분되고 있지 않았기 때문에 이 연구에는 상당한 비중의 시신경척수염 환자들이 다발성경화증으로 포함되었을 가능성이 높다. 2020년 발표된 역학 연구에서는 2010-2016년 건강보험 자료에서 G35.0 다발성경화증 진단 코드와 산정특례 코드를 이용하여 다발성경화증 환자를 식별하였고, 2016년 기준으로 10만 명당 3.33명의 유병률로 1,726명의 다발성경화증 환자를 보고하였으며, 2010년에서 2016년에 걸쳐 1년에 새로이 진단되는 환자 숫자는 224-346명을 보고하였다.¹ 가장 최근에 국내에서 다발성경화증에서 뇌졸중 위험성을 분석한 연구에 따르면 2010-2017년 건강보험에 등록된 다발성경화증 진단 코드 및 산정특례 코드를 이용하였고, 2,515명의 다발성경화증(19세 이상 2,368명)을 보고하였다.⁷ 본 연구가 2022년 4월을 기준으로 시행된 조사이고, 1년에 약 100-200명 정도의 지속적인 다발성경화증 발생을 고려하면, 이전 역학 연구들을 기준으로 현재 약 2,500명 이상의 환자를 기대할 수 있는데, 실제 확인된 숫자는 약 절반밖에 되지 않았다. 물론 이번 연구에서 지역적으로 강원도, 제주도, 충청북도의 병원들 조사가 누락되어 있으나, 이 연구 결과에서 보인 것처럼 현저한 수도권 환자 쏠림 현상을 감안할 때, 이 지역들에서 실제 다발성경화증 환자임에도 연구에 포함되지 않았을 숫자는 적을 것으로 생각된다. 이전 연구들과 본 연구에서 식별된 국내의 다발성경화증 환자 숫자의 차이가 나는 원인으로 가장 먼저 공단자료에 등록된 진단 코드 및 산정특례 코드만으로는 다발성경화증 진단의 신뢰도가 떨어질 가능성이 있겠다. 진단 코드 및 산정특례 코드 등록은 신경과 전문의가 아니어도 가능하고, 산정특례는 환자에게 경제적인 혜택을 주기 위해 적용한다는 것을 감안할 때, 실제 다발성경화증이 아닌 환자가 등록되었을 가능성이 있다. 두 번째 가능성으로는 다발성경화증으로 진단되었으나, 실제로 치료를 받지 않고 있는 환자들이 병원 방문을 중단하면서 본 연구에서 누락되었을 가능성이 있다. 본 연구에서 질환 평균 이환 기간을 조사하지는 못했지만, 80%의 환자가 EDSS 3.0 이하인 것으로 보아 질환 이환 기간이 길지 않은 환자들이 많이 포함되었을 가능성이 높고, 이미 질환이 많이 진행되어 이차 진행형 다발성경화증으로 진행된 환자들은 효과적인 질환조절 치료제가 없고 신경학적 장애로 인해 병원 방문을 못하고 있을 가능성이 있다. 향후 국내의 다발성경화증 환자의 정확한 숫자 파악을 위해서는 신경과 전문의들 대상으로 환자 등록 네트워크를 만들어 지속적인 추적관찰이 필요하겠다.

최근 개발되고 있는 다발성경화증 질환조절 약제들은 질환의 병리와 연관된 표적을 선택적으로 억제 또는 조절하는 약물들로 안정성을 유지하면서도 중추신경계 염증 억제 효과를 높여, 장기적인 환자의 예후를 좋게 할 수 있다는 근거들이 발표되면서

미국과 유럽의 최신 치료 지침에서는 질환 활성도가 높은 환자에서는 이러한 높은 치료 효과 약물들을 질환 초기부터 적극적으로 사용할 것을 권고하고 있다.⁹⁻¹¹ 국내에서는 2016년 이후로 높은 치료 효과를 갖는 약물들 중 나탈리주맙, 판골리모드, 알렘투주맙 및 클라드리빈이 사용 가능한 상태이다. 본 연구에서는 전체 환자의 22%가 이러한 높은 치료 효과 약물로 치료 중이었는데, 이는 최근 스위스와 덴마크에서 발표된 각각 56%, 33%에 비해 낮은 사용률을 보였다. 앞선 임상 연구들에서 중등도 효과 약물로 치료해도 60% 이상의 환자가 치료 2년 이내에 재발, MRI상 새로운 병변 또는 장애의 진행을 보였다는 연구 결과들을 고려하면^{12,13} 국내의 다발성경화증 상당수의 환자가 불충분한 치료를 받고 있을 수 있다는 우려가 있겠다. 특히 지역별로 높은 효과 약물 사용률이 20% 미만인 곳들이 있고, 약제 중에 가장 높은 질환조절 효과를 기대할 수 있는 나탈리주맙, 알렘투주맙은 비수도권 지역에서는 사용이 거의 없었다. 이러한 지역 간 치료 실태의 차이는 국내 다발성경화증 환자의 약 80%가 수도권 지역에서 치료 및 관리 중이고, 높은 신경학적 장애를 갖는 질환 활성도가 높을 것으로 예상되는 환자가 수도권에 보다 높은 비중을 차지하고 있다는 결과와 더불어 국내 다발성경화증 진료의 지역 간 불균형의 문제를 시사한다. 다발성경화증은 조기 진단 및 치료가 중요하고, 지속적인 질환 관리가 요구되므로 지방에 거주하는 환자들의 진단 기간을 단축하고 적극적인 치료를 받을 수 있도록 지역별 전문 의료 인력의 양성 및 긴밀한 진료협력체계 구축이 필요하겠다.

본 설문 연구는 짧은 기간 안에 진행되어 국내의 일부 지역에서는 환자 정보를 받지 못했으며, 단면 연구로 장기 추적 관찰 자료가 없고, 수집한 임상자료가 일부 항목에 제한되어 있는 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 정확한 환자 진단을 기대할 수 있는 다발성경화증에 대하여 경험 있는 신경과 전문의들을 대상으로 하여 처음으로 국내에서 현재 치료 중인 다발성경화증 환자의 숫자, 지역 분포 및 치료제 사용 현황을 살펴보았다는 점에서 큰 의미가 있겠다. 지속적으로 개발되고 있는 새로운 다발성경화증 치료제들의 효율적인 국내 도입, 국내의 실정에 맞는 진료 지침 개발 및 환자 지원을 위한 정책 개발의 가장 기초자료가 될 수 있는 역학자료 제공을 위해 향후 이러한 전문가 네트워크를 이용한 역학 조사가 지속적으로 업데이트 되는 것이 필요하겠다.

I REFERENCES

1. Kim JE, Park SH, Han K, Kim HJ, Shin DW, Kim SM. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. *Mult Scler* 2020;26:1837-1844.
2. Kim NH, Kim HJ, Cheong HK, Kim BJ, Lee KH, Kim EH, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Korea. *Neurology* 2010;75:1432-1438.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173.
4. Brownlee WJ. Differential diagnosis of multiple sclerosis: the better explanations in clinical practice. *Neurology* 2019;92:1037-1038.
5. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology* 2016;87:1393-1399.
6. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology* 2019;92:26-33.
7. Cho EB, Yeo Y, Jung JH, Jeong SM, Han KD, Shin DW, et al. Risk of stroke in multiple sclerosis and neuromyelitis optic spectrum disorder: a nationwide cohort study in South Korea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:1146-1153.
8. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26:1816-1821.
9. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
10. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307-316.
11. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* 2021;78:1197-1204.
12. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015;72:152-158.
13. Mayssam EN, Eid C, Khoury SJ, Hannoun S. "No evidence of disease activity": is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101935.