

다발성경화증 및 시신경척수염의 치료 전략: 언제 약제를 시작하고, 변경 또는 중단하는지



김 지 은

서울의료원 신경과

Treatment strategies for MS/NMO: when to start, switch and stop the medications

Jee-Eun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Along with development of new drugs and its availability in clinics, deciding proper treatment strategies for multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) become more complex. Therefore, there has been a constant demand for reviewing current evidence status that support the treatment decisions on when to start disease-modifying therapy (DMT), when to switch DMT and when to stop the medication in MS and NMOSD. Currently compiled evidence for NMOSD to make this decision is scarce. This article attempts to provide knowledge about the treatment strategy for multiple sclerosis based on the available evidences so far to help inform the best treatment decision for clinician.

Key Words: Multiple sclerosis, Neuromyelitis optica spectrum disorder, Disease-modifying therapy, Treatment strategy

서 론

현재까지 다발성경화증을 완치할 수 있는 치료 약제는 없으나, 재발이나 장애의 진행을 막아 질병경과를 변화시킬 수 있는 다양한 약제가 소개되어 임상에서 사용되고 있다. 다발성경화증의 치료제가 최초 도입된 1993년의 경우에는 interferon 만이 처방이 가능한 약제였으나, 2019년 현재 국내에서 만도 11개의 주사형 또는 경구형 disease-modifying therapy(DMT) 약제의 처방이 가능하다. 다양한 치료제가 임상에서 사용이 가능해짐으로써 효과, 부작용 등을 고려 좀더 환자 개별에 맞는 맞춤 치료가 가능하다는 장점이 있다. 하지만, 약제별 작용기전, 효과, 부작용 및 모니터링이 필요한 사항 등이 다양하여, 임상이가 적절한 치료를 결정하는데 많은 전문성이 요구된다. 본 글에서는 다

발성경화증의 치료를 계획함에 있어 현재까지 쌓인 의학적 근거를 바탕으로 언제 환자의 치료를 시작하고, 약제를 변경, 중단하는지에 대해 검토하여, 현재 임상이가 환자에게 제시할 수 있는 최선의 치료전략의 대략적인 방향을 최근 발표된 미국 및 유럽 가이드라인 의견을 중심으로 하여 소개하고자 한다.^{1,2}

본 문

1. DMT 시작 대상

최초 탈수초성 이벤트가 있었던 환자 가운데 2010 International Criteria for Multiple Sclerosis (MS)에 부합되지 않는 환자, 즉, 임상적단독증후군 (clinically isolated syndrome, CIS) 환자를 대상으로 한 여러 관찰 연구 결과들을 바탕으로 현재 일부 CIS 환자에서 DMT 시작이 권고된다. 다수의 전향적 관찰 연구에서 공통적으로 첫번째 탈수초성 이벤트가 있고 2개 이상의 뇌나 척수 병변이 있는 경우 다발성경화증으로 전환될 위험이 높음이 (특히 5년이 내에) 확인되었다. 다수의 Class I 및 Class II 연구에서 뇌 MRI상 병변이 동반되어 다발성경화증으로 전환될 위험이

Jee-Eun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul Medical Center, 156 Sinnae-ro, Jungrang-gu, Seoul 02053, Korea

Tel: +82-2-2276-7635

E-mail: junenr@gmail.com

높은 CIS 환자를 대상으로 할 때 DMT 사용이 2번째 임상적 재발 또는 새로운 뇌 MRI 병변의 발생을 줄이는 것으로 확인된다. 이 때 특정 DMT가 더 유효한지 여부를 판단할 근거는 아직 부족하며, CIS 환자에서 DMT 제제를 선택할 때는 CIS 환자를 대상으로 한 연구가 진행되고 확인된 약제 가운데 선택하고, 아래 기술할 일반적인 DMT 사용의 고려점(효능, 환자 선호도, 동반질환 등)에 따라 선택하는 것이 적절하겠다. 즉, 다발성경화증에서 특징적인 모양의 뇌 MRI 병변이 2개 이상 동반된 CIS 환자에서는 DMT의 효능과 위험을 충분히 설명하고, 환자가 동의할 경우 DMT를 시작한다. 반면, 뇌 MRI상 병변이 없는 CIS 환자의 경우 향후 다발성경화증으로 전환될 확률이 낮아 일반적으로 DMT 시작을 보류할 수 있다. 현재 기준에 따라 치료를 받지 않고 있는 CIS 환자나 2년 이상 임상적 재발 또는 MRI상 활동성이 없고 DMT를 받지 않는 다발성경화증 환자에서 새롭게 DMT를 시작하는 것의 이점은 현재까지 근거가 분명하지 않다. 이 둘 환자에서 장기간 DMT 사용하는 것의 개인적/사회적 부담 또는 부작용에 비해 재발 위험을 줄임에 따른 이점이 큰지 분명하지 않기 때문이다. 따라서 임상적 치료를 시작하지 않은 CIS 환자나 2년 이상 재발이 없는 다발성경화증 환자 중 아직 DMT를 시작하지 않은 환자의 경우 DMT를 시작하지 않고, 최소 5년간 매년 MRI를 추적하여 면밀히 임상적 추적을 하는 것이 추천된다.

최근 임상적 재발이 있었거나 추적한 MRI상 활동성이 있는 재발성 다발성경화증의 경우(CIS 환자 중 2010 International criteria for MS에 부합되는 환자 포함) 다수의 연구 결과를 바탕으로 DMT 사용이 임상적 재발과 MRI 활동성을 줄이는 데 도움이 된다 할 수 있다. 따라서 재발성 다발성경화증(CIS 환자 중 2010 International criteria for MS에 부합되는 환자 포함) 환자에서 DMT의 시작이 필요하다.

다발성경화증은 매우 다양한 임상양상을 보이는 질환으로 환자마다 재발시기(relapsing phase)에서도 다양한 질병 활성도를 가질 수 있고, 진행시기(progressive phase)에서도 다양한 장애 진행속도를 나타낼 수 있다. 고활동성 다발성경화증(highly active multiple sclerosis)의 정의는 연구자에 따라 다양한데, 일반적으로 임상적 재발, 질병활성도를 평가할 수 있는 MRI 마커(조영증강 병변 수 등) 등을 포함하여 정의한다. 고활동성다발성경화증 환자에서 Alemtuzumab, fingolimod, natalizumab을 사용한 3상 pivotal 연구에서 위 약제의 사용이 임상적 재발과 MRI 병변을 줄이는 것이 확인되었다. 고활동성다발성경화증 환자에서 Interferon-β

을 사용한 경우와 비교할 때 Alemtuzumab, fingolimod, natalizumab을 사용시 더 나은 예후를 보였다. 따라서 임상적 고활동성다발성경화증 환자에서 처음부터 질환의 적극적인 조절을 위해 Alemtuzumab, fingolimod, natalizumab을 사용을 고려하는 것이 필요하다 하지만, 해당 약제의 위험과 이익은 환자마다 개별적으로 평가되어 투약되어야 한다. Natalizumab 사용때는 Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)의 합병증 발생 위험이 항 John Cunningham virus(JCV) 항체 인덱스가 높을수록 증가함으로 주의가 필요하다. 이전에 다른 면역억제제를 사용한 병력이 없고, Natalizumab을 25-36개월 사용한 환자의 경우 항 JCV 항체 인덱스가 0.9 미만인 경우 PML 발병 위험은 0.2명/1000명, 항 JCV 항체 인덱스가 0.9-1.5인 경우 0.3명/1000명이나, 항 JCV 항체 인덱스가 0.9 이상인 경우 3명/1000명으로 급격하게 증가한다. 따라서 임상적 항 JCV 항체 인덱스가 0.9 이상인 환자에서는 PML의 위험성을 고려하고도 임상적 이득이 기대되는 경우에만 natalizumab을 시작해야 한다.

일차진행성 다발성경화증(primary progressive MS, PPMS)의 경우 Ocrelizumab 만이 유일하게 보행이 가능한 환자를 대상으로 질병진행을 늦추는 것으로 알려졌다. Rituximab이 PPMS에 효과가 있는지는 아직은 불확실하다. Fingolimod, glatiramer acetate, interferon β-1b의 경우 PPMS에서 장애진행을 늦추는데 효과를 입증하는 것은 실패했지만, MRI 추적에서 관찰되는 질병 활성도를 유의하게 낮추는 것은 세 약제 모두 관찰되었다. 아직까지 보행이 불가능한 PPMS에서 DMT의 효능은 분명하지 않다. 결론적으로 보행이 가능한 PPMS에서 ocrelizumab의 사용을 위해, 이득에 대한 평가 후 고려해 볼 수 있다.

2. DMT 사용 시작과 관련하여 고려점

환자가 다발성경화증으로 최초 진단을 받는 것은 매우 큰 스트레스를 유발하게 된다. 대부분의 환자가 최초 병명을 들을 당시 들은 질환이나 약제 등에 대한 설명을 잘 기억을 하지 못한다는 것이 연구된 바도 있다. 따라서 환자의 치료 약제 DMT에 대한 설명은 최초 진단 시뿐 아니라, 외래 방문 중 치료약제의 부작용과 효과 등에 대한 설명을 충분히 할 수 있는 시간을 따로 마련하여 진행되어야 한다.

다발성경화증은 만성적인 치료가 필요한 질환으로 치료의 성공을 위해서는 치료약제의 효과뿐 아니라 환자의 순응도가 중요하다. 따라서 임상적 약제의 안정성, 투약방

법(경구, 주사 등), 생활패턴, 비용, 약제의 알려진 효과, 흔한 부작용, 내약성(tolerability)에 대해 환자와 충분히 상의하여 환자의 선호도를 반영 치료제를 결정해야 하며, 질병 치료 전과정에 걸쳐 환자의 상태나 의사 변화에 대한 충분한 대화가 계속 이뤄져야 한다.

DMT는 다발성경화증의 임상적 재발이나 MRI 활동성을 감소시키나 이를 완전히 막을 수는 없다. 따라서 이런 DMT의 한계성과 현실적인 목표에 대해 환자와 충분히 논의해야 하며, DMT 사용과 별개로 강직, 통증 등의 증상 완화를 위한 치료를 병행해야 한다. 또한 DMT 사용 중에 새로운 증상이나 악화가 있는 경우 임상에게 알리도록 환자를 교육해야 한다. DMT 시작전에는 환자가 DMT 치료를 시작하여 지속할 준비가 되어 있는지, 또는 DMT 치료를 꺼려하는 이유가 있는지를 확인하고, 다발성경화증의 질병 치료에서 DMT의 시작이 중요한 이유를 환자와 충분히 상의해야 한다. 다발성경화증 환자에서 우울, 불안, 혈관성 위험요소(vascular risk factor) 또는 흡연, 운동부족 등 좋지 않은 생활 습관이 동반된 경우 예후에 좋지 않은 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 따라서 우울 등 동반 질환의 여부를 확인하고 이를 치료 결정에 포함하는 것이 필요하다. 일부 동반질환 치료 목적으로 사용되는 약제의 경우 DMT와 약물 상호 작용이 있을 수 있다. 남녀 환자 모두 DMT 시작 전 임신 계획 등에 대해서도 상의가 필요하다. DMT가

치료 효과를 내기 위해서는 당연히 환자가 약을 잘 복용하는 순응도가 중요하며, 이의 중요성을 치료 시작 전 충분히 환자와 논의하고, DMT 복용의 장애가 되는 요소에 대해 환자와 충분히 상의해야 한다. 순응도가 낮은 경우 약효를 보기 어려울 뿐 아니라 부적절하게 의료 비용이 증가되는

결과가 올 수 있다. 임상가는 환자를 정기적으로 평가하여 부작용을 빨리 발견하여 조정, 치료하고, 약에 잘 적응하고 있는지, 그 안정성, 효능을 확인해야 한다. 추적 주기에 대해서는 최소 1년 이내 간격이 필요하며, 약제에 따라 risk evaluation and mitigation strategies (REMS)가 있는 경우 이에 맞춰 추적해야 한다(Table 1).

3. DMT의 변경

다발성경화증 환자에서 임상적 재발, MRI상 새로운 병변의 발견(새로운 T2 병변 또는 조영증강 병변)의 지속되는 질환의 활성도가 있는 경우 신체 및 인지기능의 악화를 초래할 수 있음이 알려져 있다. 따라서 사용하고 있는 DMT가 효과가 부족하다/없다 판단되는 경우 약제를 변경할 수 있다. DMT 효과가 없다고 판정하는 것은 임상에서 간단한 일은 아니다. DMT가 효과를 평가하는데 흔히 'no evidence of disease activity (NEDA)' 상태에 도달하는 것을 목표로 한다(Figure 1).³ 하지만, 임상에서 이런 질병활성도가 없는 목표에 도달하는 환자의 수는 실제로는 기대치보다 적으며, 질병활성도가 없음을 확인하는 것은 12개월뒤 MRI상 새로운 병변 유무를 바탕으로 한다. DMT마다 약물의 효과를 나타내기까지 시간이 다양하며, 약물 효과가 나타나기 전에는 해당 약물이 효과 있음과 상관없이 새로운 병변이 나타날 수 있어, 그 약제의 효과 유무를 판단하기 어려운 경우도 많다. 임상가는 DMT를 시작하고 3-6개월뒤 새 MRI를 촬영하여 baselines MRI 영상을 얻고, 이를 기준으로 MRI를 추적하여 평가한다. 모니터링을 위한 가장 적절한 MRI 촬영 간격은 아직은 확실치 않다. 짧은 기간내 MRI상 변화가 없는 안정적인 경과를 보였다고 해서, 장기

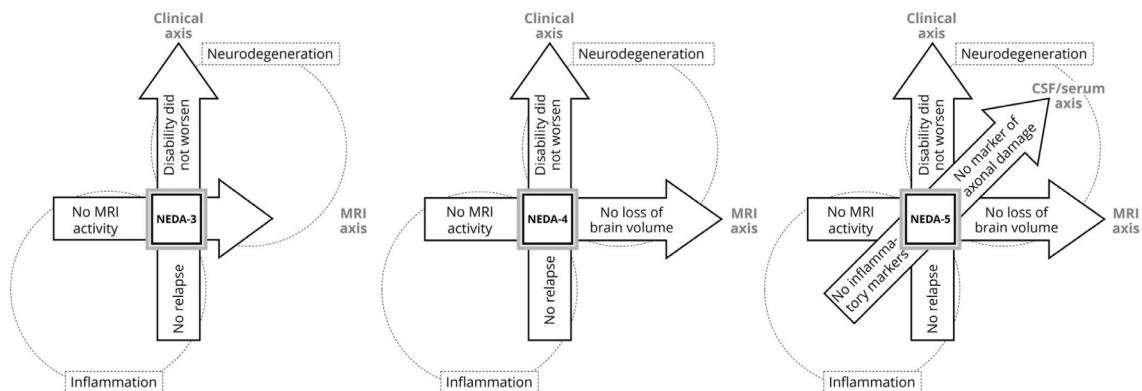


Figure 1. Evolving definition of the concept of the 'no evidence of disease activity (NEDA)'³

Table 1. DMTs for MS, FDA approval and indications, REMS program, FDA pregnancy recommendations¹

Medication type	Medication	FDA approval, MS indication	Recommended monitoring (per FDA prescribing information)**	REMS	Pregnancy FDA statement
Infusion	Alemtuzumab 12 mg IV daily x 5 d y 1, +/- daily x 3 d y 2	Yes; relapsing forms of MS; generally reserved for people with MS who have an inadequate response to 2 or more drugs for MS	Baseline and monthly CBC and creatinine and urinalysis; thyroid function quarterly; monitoring for 4 y after last infusion	Yes	Should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies risk to the fetus
Oral	Azathioprine, various doses	No	Pretreatment TPMT, CBC, CMP. Posttreatment CBC weekly first mo, twice monthly for second and third mo, then monthly; periodic LFTs	No	Whenever possible, use of azathioprine in pregnant women with MS should be avoided.
Oral or Injectable	Cladribine (see package insert for specific warnings) oral short courses varying dose; subcutaneous various doses	No	Hematologic monitoring; periodic renal and hepatic function	No	Contraindicated during pregnancy and lactation
Usually pulse infusion	Corticosteroids varying types, doses	No	Clinical monitoring	No	Corticosteroids should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Infusion	Cyclophosphamide; multiple protocols, including induction, pulse therapy	No	CBC and differential, LFTs, nadir CBC at 14 d post dose, repeat testing before next dosing		If this medication is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus.

예후를 예측할 수는 없다. DMT의 경우 종류별로 작용까지의 시간, 기전이 다르기 때문에 DMT마다 모니터링 방법은 차이가 있을 수 있다. 결론적으로 임상적 해당 DMT를 효과를 나타내기 충분한 기간을 사용했고, 환자의 순응도도 좋았다면, 1개 이상의 임상적 재발, 2개 이상의 명백한 MRI 추가적인 병변, 진찰시 Expanded Disability Status Scale (EDSS) 등으로 평가하는 신경학적 장애가 증가하는 경우 DMT의 변경을 고려해야 한다.

환자가 DMT 사용하고 있음에도 질환의 활성도가 조절이 되지 않는 경우(임상적 재발, MRI 병변증가) 다른 약리기전 또는 효능 프로파일을 가진 약제로 변경을 고려해 볼 수 있다. 현재까지 연구 결과를 바탕으로 할 Alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, ocrelizumab이 자가 주사하는 DMT에 비해 효능이 높은 것으로 평가된다(Table 2).⁴ DMT 변경

Table 1. Continued

Oral	Dimethyl fumarate 240 mg by mouth twice daily	Yes; relapsing forms of MS	Pretreatment CBC with lymphocyte count, 6 mo after starting and every 6-12 mo thereafter*	No	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Oral	Fingolimod 0.5 mg by mouth daily	Yes; relapsing forms of MS	Pretreatment cardiac evaluation, VZV immunity check, basic labs, eye and skin exam; first dose observation 6 hr	Yes	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Injectable	Glatiramer acetate (Copaxone) 20 mg subcutaneous daily or 40 mg subcutaneous 3 times per wk	Yes; relapsing forms of MS	None	No	Should be used during pregnancy only if clearly needed
Injectable	Glatiramer acetate (Glatopa) 20 mg subcutaneous daily	Yes; relapsing forms of MS	None	No	Should be used during pregnancy only if clearly needed
Infusion	Inmunoglobulin, various dosing regimens	No	IgA level at baseline for IgA deficiency in IgA-nondepleted forms of IVIg; appropriate clinical and lab monitoring recommended	No	No human or animal data; use only if clearly indicated.
Injectable	Interferon beta-1a 30 micrograms IM weekly	Yes; relapsing forms of MS	LFTs, CBC; periodic thyroid function tests	No	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Injectable	Interferon beta-1a 22 or 44 micrograms subcutaneous 3 times per wk	Yes; relapsing forms of MS	CBC, LFT 1, 3, 6 mo after initiation and then periodically. Thyroid function every 6 mo with history of thyroid dysfunction	No	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Injectable	Interferon beta-1b 0.25 mg subcutaneous alternate day	Yes; relapsing forms of MS	CBC + diff, CMP 1, 3, and 6 mo after initiation and then periodically	No	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Injectable	Pegylated interferon beta-1a 125 micrograms subcutaneous every 14 d	Yes; relapsing forms of MS	LFTs, CBC; periodic thyroid function tests	No	Should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Oral, injectable	Methotrexate oral or subcutaneous, various dosing regimens	No	Pretreatment CBC + diff, LFTs, renal function, chest x-ray; monthly CBC, renal and hepatic functions every 1-2 mo	No	Contraindicated in pregnant women with psoriasis or rheumatoid arthritis (no MS statements on pregnancy available)
Infusion	Mitoxantrone 12 mg/m ² every 3 mo maximal lifetime dose 140 mg/m ²	Yes; mitoxantrone is indicated for reducing neurologic disability or the frequency of clinical	Baseline cardiac assessment (EKG, quantitative LVEF evaluation using appropriate methodology); CBC with	No	Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

이 내약성이나 복약 순응도와 관련된 요소도 같이 고려하는 것이 중요하다. 즉, 임상적 해당 질환의 활성도, 복약순응

Table 1. Continued

		relapses in people with MS with secondary (chronic) progressive, progressive relapsing, or worsening RRMS (i.e., people with MS whose neurologic status is significantly abnormal between relapses). Mitoxantrone is not indicated for treating people with primary progressive MS.	platelets before each course of mitoxantrone; LFTs before each course of mitoxantrone; pregnancy test before each course; ongoing monitoring of cardiac function during/yearly after mitoxantrone use		
Various	Mycophenolate mofetil, various dosing schedules	No	Follow drug monitoring schedule in package insert.	Yes	If this medication is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medication, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. In certain situations, the patient and her health care provider may decide that the maternal benefits outweigh the risks to the fetus. (NB these recommendations are or other treatment indications than MS)
Infusion	Natalizumab 300 mg IV over one h every 4 wk	Yes; indicated as monotherapy for the treatment of people with relapsing forms of MS; physicians should consider whether the expected benefit of natalizumab is sufficient to offset this risk.	Not clarified; usual testing includes periodic LFTs, JCV Ab+ testing serum every 3 mo, MRI every 3–6 mo, depending on risk	Yes	Natalizumab should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Infusion	Ocrelizumab	Yes; relapsing or primary progressive forms of MS	Hepatitis B virus screening required before the first dose	No	There are no adequate data on the developmental risks associated with use of Ocrevus (ocrelizumab) in pregnant women.
Infusion	Rituximab	No	Not clarified; various monitoring protocols depending on condition	No	There are no adequate and well-controlled studies of rituximab use in pregnant women.

도, 부작용 리스트, DMT 별 작용기전을 모두 고려하여 DMT 변경을 해야 한다.

Table 1. Continued

Oral	Teriflunomide 7 or 14 mg by mouth daily	Yes; relapsing forms of MS	Pretreatment transaminase and bilirubin within 6 mo, CBC, pregnancy test, screen for latent TB, check BP. LFTs monthly for 6 mo after initiating	No	Contraindicated in pregnant women or women of childbearing potential who are not using reliable contraception; pregnancy must be avoided during teriflunomide treatment or before completion of an accelerated elimination procedure after teriflunomide treatment.
------	---	----------------------------	--	----	---

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; CMP = complete metabolic profile; EKG = electrocardiography; IgA = immunoglobulin A; IV = intravenous; IVIg = IV immunoglobulin; JCV Ab+ = anti-John Cunningham virus antibodies; LFT = liver function tests; LVEF = left ventricular ejection fraction; MS = multiple sclerosis; REMS = risk evaluation and mitigation strategies; RRMS = relapsing-remitting MS; TB = tuberculosis; TPMT = thiopurine methyltransferase; VZV = varicella zoster virus.

*Many clinicians check CBC and lymph count every 3 mo.

**Older agents, particularly medications not specifically FDA approved for MS, have less-well-defined monitoring recommendations in FDA package insert.

DMT 약제 효능이 부족한 경우뿐 아니라 DMT 관련 부작용이나 합병증이 있는 경우 역시 DMT 변경을 고려할 수 있다(Table 3). 특히, 자가 주사 DMT의 경우 주사피로(육체적, 감정적 원인 모두 포함), 주사부위 통증 등으로 복약순응도가 높지 못한 경우가 있다. 임상외는 이 경우 경구용 약제나 주사간격이 긴 DMT로의 변경을 고려할 수 있다. DMT와 관련하여 지속적으로 혈액학적 이상 간수치 증가, 백혈구수치 감소 등)이 있는 경우도 DMT 변경 또는 용량, 투여주기의 감소에 대한 고려가 필요하다.

Natalizumab을 사용하는 경우 PML 위험은 총체적으로 볼 때 4명/1000명으로 알려져 있다. 하지만 PML 위험은 항 JCV 항체 인덱스 수치가 높을 수록, natalizumab 사용기간이 길 수록, 이전에 면역억제제를 사용했을 수록 높다. PML 발병률은 natalizumab을 2년이상 사용한 환자에서 항 JCV 항체 인덱스가 0.9 미만인 경우 낮으나, 1.5이상인 경우 PML 위험성이 높다. Fingolimod나 dimethyl fumarate도 드물기는 하나 관련하여 PML 발생이 보고된 바 있다. Rituximab이나 ocrelizumab 도 PML 위험으로 완전히 벗어나진 않는다. 따라서 임상외는 natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, dimethyl fumarate를 사용하는 다발성경화증 환자에서 PML 발생의 위험성을 충분히 설명, 추적하여야 한다 natalizumab을 투약 받는 환자에서 항 JCV 항체 양성, 특히 인덱스가 0.9 이상인 경우 natalizumab 보다 PML 위험이 낮은 약제로의 변경을 고려해야 한다.

면역억제제는 특히 장기 사용시 기회감염과 암 발생의 위험을 높인다. 새로 개발된 약제의 경우 이들 위험성에 대

Table 2. Efficacy of DMT for reducing the annualized relapse rate (ARR) and risk of relapse at 2 years⁴

Confidence strength	Reduction of the ARR		Reduction of risk of relapse at 2 y	
	Compared with placebo	Compared with other DMTs	Compared with placebo	Compared with other DMTs
High	Cladribine ^{14,e34} more effective	Alemtuzumab more effective than IFN-β-1a subcutaneous 3 times per wk ^{15,29}	Daclizumab HYP ^a more effective (outcome measured at 1 y) ²⁰	Alemtuzumab ^{15,29} more effective than IFN-β-1a subcutaneous 3 times per wk
	Daclizumab HYP ^a more effective ²⁰	Azathioprine more effective than β-interferons ^{19,e35}	Dimethyl fumarate ^{18,21} more effective	—
	Dimethyl fumarate ^{18,21} more effective ^b	Fingolimod more effective than IFN-β-1a IM once per wk ¹⁶	Fingolimod ^{9,10} more effective	—
	Fingolimod ^{9,10,e36} more effective	Ocrelizumab more effective than IFN-β-1a subcutaneous 3 times per wk ¹³	Immunoglobulins ^{39,40} more effective	—
	Glatiramer acetate ^{18,34,e37} more effective	—	IFN-β-1a IM once per wk ^{22,32} more effective	—
	Natalizumab ¹² more effective	—	IFN-β-1a subcutaneous 3 times per wk ¹¹ more effective	—
	Pegylated IFN ²⁴ more effective	—	Mitoxantrone ²³ more effective	—
	Teriflunomide ^{26,e38,e39} more effective	—	Natalizumab ¹² more effective	—
	—	—	Pegylated IFN more effective (outcome measured at 1 y) ²⁴	—
Moderate	Azathioprine probably more effective ^{e40}	—	Cladribine probably more effective ¹⁴	Daclizumab HYP ^a probably more effective than IFN-β-1a IM once per wk (outcome measured at 3 y) ²⁷
	IFN-β-1a IM once per wk ²² probably more effective	—	Glatiramer acetate probably more effective ^{18,34,35}	—
	IFN-β-1b subcutaneous alternate day ^{e1} probably more effective	—	IFN-β-1b subcutaneous alternate day probably more effective ^{e1}	—
	Pulsed corticosteroids added to IFN-β-1a ^{36,e41} probably more effective	—	Pulsed corticosteroids added to IFN-β-1a ^{e41} probably more effective	—
	—	Daclizumab HYP ²⁷ IFN-β-1a once per wk probably more effective ^a	Rituximab probably more effective (outcome measured at 1 y) ²⁵	—
	—	—	Teriflunomide ²⁶ probably more effective	—
Low	Cyclophosphamide ^{e42} possibly more effective	—	—	Mycophenolate mofetil plus IFN-β-1a IM weekly ^{31,e43} possibly no more effective than IFN plus placebo (outcome measured at 1 y)
	—	—	—	Complex nonbiologic generic glatiramer acetate (Glatopa) ^{e44} possibly no more effective than glatiramer acetate (Copaxone)
	—	—	—	IFN-β-1a IM once weekly ³⁷ possibly no more effective than glatiramer acetate (Copaxone)
	—	—	—	IFN-β-1a subcutaneous 3 times weekly ^{e45} possibly no more effective than glatiramer acetate (Copaxone)

Table 2. Continued

	—	—	—	IFN-β-1b subcutaneous alternate day ^{e46,e47} possibly no more effective than glatiramer acetate (Copaxone)
Very low	Azathioprine insufficient to support or refute ^{e40}	—	Azathioprine insufficient to support or refute ^{e40}	—
	Immunoglobulins insufficient to support or refute ^{39,40,e48,e49}	—	Cyclophosphamide insufficient to support or refute (outcome measured at 12 mo) ^{e42}	—
	Pulsed corticosteroids insufficient to support or refute ³⁰	—	Methotrexate insufficient to support or refute ^{e2}	—
	Rituximab insufficient to support or refute ²⁵	—	Pulsed corticosteroids insufficient to support or refute ³⁰	—

Abbreviations: HYP = high-yield process; IFN-β = interferon-β; IM = intramuscular.

^a See safety note on page 791.^{8a}

^b Glatiramer acetate included as a reference comparator in a dimethyl fumarate study and not powered for study of noninferiority or superiority; required by regulatory agency.

한 충분한 평가가 아직 이루어지지 못했다. Fingolimod 사용과 관련하여 cryptococcal 감염 레가 있고, fingolimod와 natalizumab의 경우 Herpes virus infection 보고가 있다. 최근 Fingolimod 사용시 basal cell carcinoma가 발견된 예도 있다. 따라서 임상에는 최근 개발된 DMT의 경우 장기 복용시 암이나 감염의 위험성이 증가될 수도 있음을 환자에게 시작 전 또는 사용 중 설명하는 것이 필요하다. 환자 DMT 사용 중 암이 발생하는 경우(특히 azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, dimethyl fumarate) 다른 DMT로 변경을 고려하는 것이 필요하다. 마찬가지로 DMT와 연관하여 심각한 감염이 발생하는 경우 DMT 변경을 고려해야 한다.

DMT에 대한 중화항체가 있는 경우 DMT 변경이 필요하다. Natalizumab은 중화항체가 생기는 경우가 있으며, 이 경우 알리지 반응이 증가하며, 약제 효과가 떨어진다. 따라서 natalizumab을 사용하는 환자에서 이전에 infusion reaction이 있었던 경우 또는 natalizumab 사용함에도 불구하고 재발이 있는 경우 재투여전 중화항체 유무에 대한 확인이 필요하다. 지속되는natalizumab 중화항체가 있는 경우 다른 DMT로 변경이 필요하다.

Natalizumab의 PML 위험성에 대한 우려 또는 임신 계획과 관련하여 natalizumab을 중단하는 경우도 있는데, Natalizumab 중단시 6개월이내 MRI 활성 증가와 임상적 재발 위험이 높아지는 것으로 알려져 있으며, 이를 반동활

성(rebound activity)라 부른다. Natalizumab 중단 후 어떤 DMT로 변경해야 하는지 아직까지는 분명하지 않다. 다만 natalizumab 중단 8-12주후 fingolimod를 사용하는 것이 16주후에 사용하는 것보다 MRI 병변 증가 위험을 줄이는 것으로 보고되었다. Randomized controlled trial (RCT) 자료는 없지만, natalizumab을 rituximab으로 변경하는 것이 fingolimod보다 우월하게 임상적, 영상학적 질병 활성도를 낮추는 것으로 보고되기도 하였다. 임상에는 natalizumab 중단을 고려하는 환자에서 중단 시 6개월이내 재발(임상적 재발 또는 MRI 병변 증가) 위험이 증가함을 환자에게 알려 주어야 하며, natalizumab 중단 시 중단 8-12주 이내에 fingolimod로 변경하여 투약하는 것이 권고된다.

DMT를 변경 또는 중단하는 원인 중 하나는 임신과 관련된 것이다. 이는 동일 세션의 다른 강의에서 다룰 내용으로 여기에서는 생략한다.

4. DMT 사용 중단

임상적 재발, MRI 추적에서 보이는 영상학적 활성, 장애 진행 등이 없는 안정적 경과를 보이는 재발-관해 다발성경화증(Relapse-remitting MS, RRMS)에서 DMT를 중단해도 되는지, 언제 중단할지, 왜 중단하게 되는지에 대해 살펴본 RCT는 없다. 초기 RRMS의 자연경과를 살펴본 연구를 보면 RRMS 환자의 다양한 임상적 경과(재발빈도 등의 차이)에도 불구하고 장기적으로 추적했을 때, 대부분 결국 이차진행 다발성경화증(secondary progressive MS, SPMS)으로

Table 3. Risks of multiple sclerosis therapies and potential mitigation strategies¹

Medication	Risks	Mitigation strategy
Alemtuzumab	Autoimmune events	Monthly CBC and CMP
	Hyperthyroidism	TSH every 3 mo
	Immune thrombocytopenia	
	Immune glomerulonephritis	
	Skin cancer	Annual skin check
	Infusion reaction	Prophylaxis before infusions
	Severe viral infections	Viral prophylaxis
Azathioprine	Immune suppression	Monitoring labs
	Hypersensitivity	TPMT testing
	LFT abnormalities	Clinical monitoring
	Pancreatitis	
	Long-term risk of cancer	
Cladribine	Opportunistic infection	Monitoring labs
	Immunosuppression	
Corticosteroids	Multiple	Standard monitoring
Cyclophosphamide	Immunosuppression	Monitoring
	Alopecia	Counseling
	Nausea	Antinausea medications
	Bladder tumors	Urologic follow-up
Daclizumab HYP^a	Hypersensitivity reactions	Premedication
	Severe hepatic injury	Hepatic monitoring
	Immune-mediated disorders	Clinical monitoring
Dimethyl fumarate	Lymphopenia	CBC at baseline, every 3 mo
	Flushing	Education, nonenteric ASA
	Gastrointestinal symptoms	Take with food, counseling
	PML	Monitoring
Fingolimod	Cardiac events on first dose	Baseline EKG, FDO, cardiology consultation if abnormal EKG
	Herpes infection	VZV serology screen; vaccination if negative
	Macular edema	Baseline and 3-mo eye evaluation, OCT
	Hepatic enzyme derangements	Baseline and 3-mo LFT
	Lymphopenia	Baseline and 3-mo CBC
	PML	Clinical monitoring
	Skin reactions	Education, proper technique
	Immediate postinjection systemic reaction	Education
Immunoglobulins	Infusion reactions	Premedication
	Fluid overload	Monitoring
Interferon betas (Various)	Flulike symptoms	NSAIDs, hydration
	Elevated hepatic enzymes	Baseline and monitoring LFT
	Leukopenia	Baseline and monitoring CBC

넘어간다. 경과가 안정적인 다발성경화증 환자에서도 DMT 중단시 subclinical 질병활성도 증가나 재발이 나타날 수 있다. Natalizumab을 투약 받고 1년 이상 질병경과가 안정적인(임상 및 MRI 모두) 175명의 환자를 대상으로 natalizumab을 지속하거나, 다른 DMT로 변경하거나, placebo로 변경하여 24주를 추적하였을 때 natalizumab을 지속 투

Table 3. Continued

	Headache	Baseline headache screen
	Depression	Screen and monitor for depression
	Skin necrosis, reactions (some preparations)	Neutralizing antibodies as needed
Methotrexate	Hepatic injury	LFTs
	Pulmonary fibrosis	Monitoring
Mitoxantrone	Cardiomyopathy	Cardiac monitoring of LVEF
	Treatment-related acute leukemia	Baseline and monitoring CBC
Mycophenolate mofetil	Immune suppression	Monitoring
	Opportunistic infection	
Natalizumab	Allergic reaction	Monitoring
	PML risk	JCV antibody testing every 6 mo; for patients testing JCV Ab+ with prior immunosuppression or Index greater than 1.5, MRI q6m, screen for PML; limit infusions to 24 mo unless there is overwhelming evidence to continue
	Increased hepatic function tests	Baseline and monitoring hepatic function tests
Ocrelizumab	Infusion reaction	Premedication, monitoring
	Reactivation of HBV infection	HBV testing
	Opportunistic infection potential	Monitoring
Rituximab	Infusion reaction	Premedication, monitoring
	Reactivation of HBV infection	HBV testing
	Opportunistic infections	Monitoring
Teriflunomide	Teratogenesis	Contraindicated in pregnancy, ensure contraception
	Hepatic dysfunction	Baseline and every 6 mo LFT; contraindicated for existing hepatic disease
	Reactivation of latent tuberculosis	Screen for tuberculosis (e.g., PPD)
	Alopecia	Clinical monitoring

Abbreviations: ASA = acetylsalicylic acid; CBC = complete blood count; CMP = complete metabolic profile; EKG = electrocardiogram; FDO = first dose observation; HBV = hepatitis B virus; JCV = John Cunningham virus; JCV Ab+ = anti-JCV antibodies; LFT = liver function tests; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OCT = Ocular coherence tomography; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy; PPD = purified protein derivative skin test; TPMT = thiopurine methyltransferase; TSH = thyroid stimulating hormone; VZV = varicella zoster virus.

여한 군은 재발이 4%, 다른 DMT나 placebo를 투여한 군은 재발이 15-29% 였다. 다른 관찰 연구에서 5년 이상 재발이 없었던 환자를 대상으로 DMT를 유지한 군과 아닌 군을 비교하였을 때 재발 위험에서는 유의한 차이가 없었으나, 장애가 진행할 위험은 DMT를 중단한 군에서 높았다. 상대적으로 젊은 나이, 낮은 EDSS 점수가 치료 중단 후 임상적 또는 MRI상 재발 위험에 영향을 주는 인자로 확인되었다. 안정적인 경과를 보이는 DMT 복용 환자에서도 DMT로 인한 질병 억제 효과는 있을 가능성이 있다. 따라서, 안정적인 경과를 보이는 RRMS 환자에서 DMT를 중단하길 원하는 경우 임상적 또는 MRI상 재발 또는 질환 진행 위험이 있을 수 있음을 설명해야 하며, 환자에게 DMT 중단 후에도 MRI를 비롯한 정기적인 임상적 추적과 재평가가 필요함을 알려야

한다. 안정적인 경과를 보인다고 해도 특별한 이유가 없는 이상 DMT 사용을 지속할 것을 권한다.

SPMS 환자도 임상적 재발이나 MRI에 새로운 병변이 관찰되는 등의 MRI 활성도가 있는 경우 DMT가 도움이 될 수 있다. SPMS 환자 중 보조기 사용 여부와 상관없이 보행이 가능한 경우, interferon- β 의 투약이 재발을 줄이나, EDSS 변화로 측정된 장애 진행 속도를 늦추지는 못했다. SPMS에서 DMT를 중단할 것인지, 언제 중단할 것인지에 대한 RCT는 아직까지 없다. 또한 보행이 불가능한 SPMS에서 DMT의 효과는 아직까지 연구된 바 없다. SPMS에서 재발은 더 급속한 장애 진행과 연관되며, 55세 이하의 젊은 나이, 질병 초기에 재발이 흔하다. SPMS에서 2년이상 DMT를 중단하여 관찰하였을 때 EDSS가 6점 이상인 경우 임상적 재발이나 MRI 추가 병변의 발생이 50% 적었다. 임상적 SPMS에서 환자 나이, 질병 기간, 재발병력, MRI에서 확인된 활성도(빈도, 중증도, 조영증강 병변 등)를 고려하여 재발 위험성을 평가해야 한다. SPMS 가운데 재발이 없고(임상/영상학적 모두) EDSS 7점 이상으로 보행이 불가능한 경우 적어도 2년은 DMT 중단을 고려할 수 있다.

CIS 환자에서 DMT 사용은 MS 전환까지의 기간을 연장시킨다. 하지만 일부 CIS 환자의 경우 MS로 진행되지 않는다. 이들 질병활성도가 없는 CIS 환자에서 DMT를 무기한 지속할 것인지에 대해서는 논란이 있다. 임상적 SPMS에서 DMT 사용 지속에 따른 위험성과 중단으로 인한 재발의 위험성, 현재까지의 제한된 근거에 대해 논의해야 한다.

결론

지금까지 다발성경화증 환자에서 DMT의 시작, 변경, 중단에 대한 치료 전략을 현재까지 제시된 근거를 바탕으로 제시하여 보았다. 이들 치료 전략은 과거 약제가 한 개만 가능했을 때의 치료전략과 현재의 전략이 다른 것과 마찬가지로, 향후 새로운 약제 개발, 여러 DMT의 효능, 비교 연구 등 뒤따른 연구결과에 따라 유동적으로 변할 수 있음을 유념해야 한다.

Reference

1. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:777-788.
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25:215-237.
3. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019;92:180-192.
4. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:789-800.