

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (141222), uppdaterat av Anders Svenningsson (160505), reviderad 160707, uppdaterad 180222.

Läkemedel: Rituximab (Mabthera®)

Datum för godkännande inom EU: Ej godkänd indikation för behandling vid MS

SMSS rekommendation till användning:

Skovvis MS med hög inflammatorisk aktivitet. Progressiv MS med skov eller inflammatorisk aktivitet påvisad i form av Gd+ lesioner på MR.

Dosering: Godkänd dosering saknas vid MS. Vanligtvis ges 1000 mg eller 500 mg var 6:e månad. Utifrån klinisk erfarenhet och en svensk retrospektiv observationsstudie av 822 patienter förelåg ingen skillnad i effekt mellan de 2 doserna vid 6 månaders infusionsintervall (1). Utifrån dessa data rekommenderar SMSS följande dosering för samtliga patienter:

Initialdos 1000 mg iv följt av 500 -1000 mg var 6:e månad upp till 3 års behandling. Efter detta görs individuell bedömning avseende fortsatt doseringsintervall baserat på pats ålder och initiala inflammatoriska aktivitet. Vid detekterbara nivåer av CD19 positiva celler och samtidigt återfall i inflammatorisk aktivitet bör tätare doseringsintervall eller högre dos övervägas samt mätning av specifika antikroppar mot rituximab (anti-drug-antibodies; ADA, se nedan).

Administrering av rituximab:

1. 30 – 60 min före infusion ges premedicinering med:
 - Tabl **Paracetamol** 1g, därefter vid behov
 - Tabl **Cetirizin** 10 mg
 - Tabl **Betapred** 4 mg
2. Inj **Tavegyl** 1 mg iv ges direkt före start av rituximab infusion
3. Infusion **Mabthera**® i 500 mg per 250 mL NaCl ges därefter med långsam upptrappning av infusionshastighet beroende på eventuella infusionsrelaterade biverkningar.
 - Blodtryck och puls kontrolleras före infusion och därefter vid behov

Bakgrund:

Rituximab är en chimer monoklonal antikropp riktade mot cellytestrukturen CD20, vilken uttrycks på hela linjen av B-lymfocyter från och med pre-B-lymfocyter men inte på plasmaceller (2). Antikropparna orsakar lys av dessa celler så att de försvinner ur cirkulationen inom ett dygn. Rituximab har sitt största användningsområde inom onkologin för behandling av lymfom och lymfatisk leukemi men har också indikation reumatoid artrit (RA) och granulomatös polyangit. Rituximab saknar MS-indikation men har använts vid MS i stigande omfattning sedan 2008. Erfarenhet av behandling med rituximab vid flera andra autoimmuna sjukdomar är omfattande.

Klinisk effekt:

Det saknas fas 3-studier med rituximab vid skovvis förlöpande MS. Vid en fas 2-studie ledde behandling med rituximab i dosen 1000 mg givet i två doser med två veckors intervall till 50% reduktion av skovaktivitet och ca 90% reduktion av MRI-aktivitet under

det följande året jämfört med placebo (3). En svensk fas 2-studie visade minskad subklinisk inflammatorisk aktivitet mätt med MR och neurofilament i liquor hos patienter i kliniskt stabil fas vid byte från injektionsbehandling med interferon beta eller glatirameracetat till rituximab (4). En annan svensk studie visade 90% minskad risk för skov vid byte från Tysabri på grund av JCV positivitet till rituximab jämfört med fingolimod (5). Rituximab visade ingen signifikant positiv effekt på primärvariabeln i en fas 3-studie vid primärprogressiv MS. I en förutbestämd subgruppsanalys sågs emellertid en signifikant positiv effekt hos patienter som var yngre än 51 år och som hade Gd+ lesioner vid baseline (6).

Två andra anti-CD20 antikroppar (ocrelizumab och ofatumumab) har visat motsvarande signifikanta effekter i fas 2-studier (7, 8). Ocrelizumab (Ocrevus®) godkändes 2017 av EMA för aktiv skovvis MS på basen av två fas 3-studier som visade över 90% reduktion av Gd+ lesioner vid behandling med ocrelizumab jämfört med interferon-beta 44 ug sc 3 ggr per vecka (9). Mera detaljerad information kring Ocrevus finns i specifikt rekommendationsdokument på SMSS hemsida.

Biverkningar:

Infusionsrelaterade biverkningar är vanliga, särskilt vid första infusionen, men oftast lätta – måttliga. Det finns ingen säkert dokumenterad ökad infektionsrisk kopplad till rituximab-behandling på vare sig kort eller lång sikt utifrån uppföljning av långtidsbehandling i över 10 år för patienter med RA (10, 11). Vid genomgång av 822 patienter i Sverige som behandlats i snitt knappt 2 år var förekomsten av allvarliga biverkningar låg och inga var livshotande eller ledde till bestående skador (1).

Risken för PML vid behandling med rituximab vid RA, där behandlingen alltid kombineras med methotrexat, har uppskattats till ca 1/25 000 patienter (12). Vid MS finns ännu inga fall av PML rapporterat som kan kopplas till behandling med rituximab, men en låg risk kan inte uteslutas.

Upprepade behandlingar med rituximab kan leda till hypogammaglobulinemi samt en specifik form av neutropeni, rapporterad vid rituximab-behandling av andra sjukdomstillstånd, särskilt inom hematologin (13, 14). IgG är avgörande för fagocytosen av kapselförsedda bakterier som pneumokocker och haemophilus influenzae. Vid hypogammaglobulinemi ökar risken för sinuiter, övre luftvägsinfektioner och pneumonier. Se nedan under "monitorering" avseende dessa bägge biverkningar.

Kontraindikationer och försiktighet:

Behandling skall inte ges under akut eller kronisk infektion (hepatit B, C, HIV, tbc). Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör rituximab undvikas. Det finns erfarenhet av behandling med rituximab hos barn (15) men effekterna av långtidsbehandling hos unga individer är inte kända varför detta skall göras med försiktighet. Man bör vara medveten om att de immunologiska effekterna av mångårig kontinuerlig B-cells depletion är dåligt kända.

Vaccinationer

Inför rituximab start kontrolleras hepatit serologi samt vid behov HIV serologi och förekomst av tbc (riskgrupper). Finns behov av vaccination inkl influensavaccination så bör detta ske ca 4 veckor innan terapistart. Vid vaccination under terapi är responsen nedsatt. Levande vaccin skall inte ges under rituximabbehandling.

Graviditet och amning:

Det finns inga data som talar för att rituximab är teratogent men skall inte ges under graviditet och amning. Farmakokinetiska studier har visat att rituximab i dosen 2 x 1000 mg är fullständigt eliminerat inom 6 månader. Då passagen av IgG-molekyler över placenta är minimal första trimestern bedöms riskerna låga om försök till konception påbörjas 3 månader efter den senaste rituximab-dosen. Klinisk erfarenhet indikerar att den långtidseffekt som uppnås av rituximab leder till ett gott skydd mot inflammatorisk aktivitet under hela graviditeten även om uppehållet mellan behandlingen före och efter graviditet överskrider 1 år.

Interaktioner: Det föreligger inga kända interaktioner mellan rituximab och andra läkemedel annat än det som kan hänföras till dess effekter på immunsystemet. Halveringstiden för rituximab ligger på cirka 21 dagar.

Monitorering: Särskilda överväganden, för övrigt se checklista.

Nivåer av B-lymfocyter (CD19/CD20) skall mätas inför varje infusion under första året och därefter årligen samt vid ev behandlingssvikt. Vid signifikant förekomst av B-lymfocyter kan mätning av antikroppar riktade mot läkemedlet (ADA) övervägas.

Remisser och mer information finns att hämta på Karolinska Institutets hemsida:
<http://ki.se/cns/ada-lab-kicmm>

S-IgG skall mätas inför varje infusion med rituximab. Hypogammaglobulinemi (s-IgG < 6 g/L) kan uppträda vid långvarig behandling (16). IgG-värden återgår till det normala om rituximab sätts ut men det kan ta lång tid. Vid låga värden beskrivs en ökad risk för infektioner (se ovan) och man bör överväga att glesa ut doseringsintervallet alt substituera med immunglobuliner. Vid recidiverande övre luftvägsinfektioner, sinuiter, bronkiter eller pneumonier kontrolleras leukocyter och diff, IgG, IgA, IgM.

Blodstatus skall mätas inför varje infusion med rituximab. En ovanlig men väl beskriven biverkan är sk "late onset neutropenia" (LON) definierat som neutrofiler < 1,5 x 10⁹/L efter rituximab-behandling där annan orsak är utesluten. Incidensen vid RA har uppmätts till 3% (17) men är inte känd vid MS. Tillståndet är ofta reversibelt vid utsättning men kan i vissa fall kräva beh med GCSF. Det finns en korrelation mellan lång och komplett B-cells depletering och utvecklande av LON. Vanligtvis innebär uppträdandet av LON att man sätter ut rituximab tills neutrofilerna återhämtat sig.

Washout vid byte till rituximab:

Ingen washout tillämpas inför byte till rituximab utom för teriflunomid och fingolimod. Vid tidigare behandling med teriflunomide bör forcerad eliminering föregå behandlingsstart med rituximab. Vid tidigare behandling med fingolimod kan en wash-out period på 1-2 månader övervägas då fingolimod ger en potentiell ökad risk för att autoreaktiva lymfocyter kan undgå cytolysen av rituximab behandlingen.

Washout vid byte från rituximab:

Om behandlingsbyte från rituximab sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout. Om det rör sig om ett planerat behandlingsbyte till annat preparat utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in sex månader efter senaste rituximab-dosen.

Referenser

1. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Bjorck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
2. Kehrl JH, Riva A, Wilson GL, Thevenin C. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunology today*. 1994;15(9):432-6.
3. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
4. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Soderstrom L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016;87(2):141-7.
5. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Bjorck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
6. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-71.
7. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-87.
8. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. *Neurology*. 2014;82:1-9.
9. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2016:DOI 10.1056/NEJMoa1601277.
10. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502.
11. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015.
12. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1156-64.
13. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000034.
14. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol*. 2017;36(6):352-9.
15. Salzer J, Lycke J, Wickstrom R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016;263(2):322-6.
16. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):5-14.
17. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, Sander B, Fadeel B, Hafstrom I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209-14.